

Даний винахід відноситься до галузі протизапальних фармацевтичних засобів і, більш точно, до сполук, складів і засобів, призначених для лікування розладів, опосередкованих циклооксигеназою-2, наприклад, запальних процесів і розладів, пов'язаних із запальними процесами.

Простагландини грають головну роль при запальних процесах, і інгібування вироблення простагландинів, зокрема, вироблення  $PGG_2$ ,  $PGH_2$  і  $PGE_2$ , є звичайною метою розробки протизапальних лікарських засобів. Проте звичайні нестероїдні протизапальні засоби (НСПЗЗ), що виявляють активність у відношенні індукованих простагландинами больових відчуттів і набряків, пов'язаних із запальним процесом, активні також і у відношенні впливу на інші процеси, регульовані простагландинами, але не пов'язані з запаленням. Таким чином, застосування найбільш поширених НСПЗЗ у великих дозах може викликати сильні побічні ефекти, у тому числі небезпечні для життя виразки, що обмежує їхній терапевтичний потенціал. Альтернативою НСПЗЗ є застосування кортикостероїдів, що викликають ще більш сильні негативні ефекти, особливо у випадках тривалого лікування.

Виявлено, що НСПЗЗ запобігають виробленню простагландинів шляхом придушення ферментів, що беруть участь у реакціях перетворення арахідонової кислоти в простагландини в організмі людини, у тому числі ферменту, називаного циклооксигеназою (ЦОГ). Недавнє відкриття індукованого ферменту, пов'язаного з запаленнями (названого "циклооксигеназою-2 (ЦОГ-2)" або "простагландин G/H-синтазою II"), указує на практично досяжну мішень для інгібування, що забезпечує більш ефективне придушення запалення і зменшення побічних ефектів.

Нижченаведені літературні посилання, що відносяться до протизапальної активності, ілюструють безупинні зусилля, спрямовані на пошук безпечних і ефективних протизапальних агентів. Нові похідні бензопірана, дигідрохіноліну, бензтіопірана і дигідронафталіну, запропоновані в цих роботах, є саме такими безпечними й одночасно ефективними протизапальними агентами, що сприяють ефективності цих зусиль. Запропоновані заміщені похідні бензопірана, дигідрохіноліну, бензтіопірана і дигідронафталіну переважно селективно інгібують циклооксигеназу-2 у порівнянні з циклооксигеназою-1.

У патенті США №5618843 на ім'я Фішера та ін. (Fisher et al.) описані як клас сполуки, що містять біциклічні фрагменти, заміщені кислотними групами, як антагоністи IIb/IIIa. У документі WO 94/13659, опублікованому 23 червня 1994р., описані конденсовані бензосполуки для лікування розладів центральної нервової системи. Манрао й ін. (Manrao et al., J. Indian. Coun. Chem. 12, 38-41(1996)) описують похідні карбоксимариніміду і їхньої протигрибкової активності. У патенті США №5348976, виданому Шибата й ін. (Shibata et al.), описані амідозаміщені бензопірани як протигрибкові засоби.

Документ WO 96/40110, опублікований 19 грудня 1996р., описує похідні бензопірана як модулятори тирозинкінази. Лойодіс і ін. (Loiodice et al., Tetrahedron 6, 1001-11(1995)) описують одержання 6-хлор-2,3-дигідро-4H-1-бензопіранкарбонових кислот.

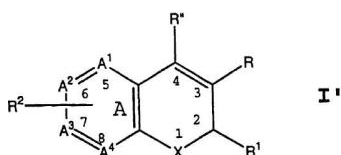
Клеменс та ін. (Clemence et al., J. Med. Chem. 31, 1453-62(1988)) описують 4-гідрокси-3-хінолінкарбонові кислоти як вихідні матеріали для одержання протизапальних препаратів. Лейзер і ін. (Lazer et al., J. Med. Chem. 40, 980-89(1997)) також описують бензтіопіранкарбоксилати як вихідні матеріали для одержання протизапальних засобів.

Описані бензопіран-3-карбонові кислоти. Гупта й ін. (Gupta et al., Indian J. Chem. 21B, 344-347(1982)) описують хромен-3-карбонову кислоту як проміжний продукт для одержання міорелаксантів центральної дії. Рене і Руайс (Rene and Royer, Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ter. 10, 72-78(1975)) описали спосіб одержання хромен-3-карбонової кислоти. У патенті США №4665202, виданому Рембо й ін. (Rimbault et al.), описані 2-фенілзамещені флавени і тіофлавени як інгібітори 5-ліпоксигенази. Похідні бензопірана як інгібітори 5-ліпоксигенази описані також у патенті США №5250547 на ім'я Локхіда й ін. (Lochead et al.) У роботі Сато й ін. (Sato et al., J. Med. Chem. 36, 3580-94(1993)) описані заміщені хромени як інгібітори 5-ліпоксигенази. У патенті США №5155130, виданому Стентону й ін. (Stanton et al.), описані заміщені хромени як інгібітори 5-ліпоксигенази і конкретно 6-бензилокси-2H-бензопіран-3-карбонова кислота як проміжний продукт.

Проте сполуки відповідно до даного винаходу не були описані як інгібітори циклооксигенази.

Опис винаходу

Клас сполук, корисних при лікуванні розладів, опосередкованих циклооксигеназою-2, включає сполуки, обумовлені формулою I':



R<sup>1</sup> вибраний із групи, що включає C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-перфторалкіл, хлор, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілтіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, нітрогрупу, ціан і ціан-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл;

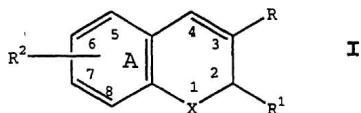
R<sup>2</sup> являє собою один або декілька радикалів, вибраних незалежно друг від друга з групи, що включає водень, галоїд, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, галоїд-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, арил-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, арил-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, метилендіоксигрупу-C<sub>6</sub>-алкілтіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфініл, -O(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, арилоксигрупу, арилтіогрупу, арилсульфініл, гетероарилоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілоксигрупу, гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілоксигрупу, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоїдний алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоїдалкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоїдалкілтіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоїдалкілсульфініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоїдалкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоїдалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гідроксіалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гідроксіалкіл, гідроксиіміно-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, ариламіногрупу, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, гетероарил-аміногрупу, гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, нітрогрупу, ціан, аміногрупу, аміносальфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіносальфоніл, ариламіносальфоніл, гетероариламіносальфоніл, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл аміносальфоніл, гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіносальфоніл, гетероциклілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл, гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл, гетероарилкарбоніл, арилкарбоніл, амінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл, форміл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоїдалкілкарбоніл і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл;

атоми циклу A - A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> і A<sup>4</sup> - незалежно друг від друга вибрані з групи, що включає вуглець і азот, за умови, що не менше двох з атомів A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> і A<sup>4</sup> є атомами вуглецю;

або де R<sup>2</sup> разом із циклом A утворює радикал, вибраний із групи, що включає нафтил, хіноліл, хінолізиніл, хіноксалініл і дибензофурил;

або ізомери або фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Аналогічний клас сполук, корисних при лікуванні розладів, опосередкованих циклооксигеназою-2, включає сполуки, обумовлені формулою I:



де X вибраний із групи, що включає O, S і NR<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> - алкіл;

R вибраний із групи, що включає карбоксил, амінокарбоніл, алкілсульфоніламінокарбоніл і алкоксикарбоніл;

R<sup>1</sup> вибраний із групи, що включає галоїдний алкіл, алкіл, аралкіл, циклоалкіл і арил, необов'язково заміщений одним або декількома радикалами, вибраними з групи, що включає алкілтіогрупу, нітрогрупу й алкілсульфоніл

R<sup>2</sup> - один або декілька радикалів, вибраних із групи, що включає водень, галоїд, алкіл, аралкіл, алкоксигрупу, арилоксигрупу, гетероарилоксигрупу, аралкілоксигрупу, гетероаралкілоксигрупу, галоїдний алкіл, галоїдалкоксигрупу, алкіламіногрупу, ариламіногрупу, аралкіламіногрупу, гетероариламіногрупу, гетероарилалкіламіногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, аміносальфоніл, алкіламіносальфоніл, ариламіносальфоніл, гетероарил аміносальфоніл, аралкіламіносальфоніл, гетероаралкіламіносальфоніл, гетероциклосальфоніл, алкілсульфоніл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, аралкілкарбоніл, гетероарилкарбоніл, арилкарбоніл, амінокарбоніл і;

або R<sup>2</sup> разом із циклом A утворює радикал нафтил;

або ізомери або фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути корисні, не обмежуючись цим, для лікування в пацієнта запальних процесів і для лікування інших розладів, опосередкованих циклооксигеназою-2, при лікуванні больових симптомів і головних болів як анальгетики або при лікуванні станів із підвищеною температурою як антипіретика. Наприклад, сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути корисні при лікуванні артритів, включаючи, але не обмежуючись цим, ревматоїдного артрит, спондилоартропатії, подагричного артрит, остеоартриту, системної червоної вовчанки і ювенільного артрит. Такі сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути корисні при лікуванні астми, бронхіту, менструальних судом, при передчасних пологах, при лікуванні тендиніту, бурситу, захворювань печінки, у тому числі гепатиту, хворобливих станів шкіри, наприклад, псоріазу, екземи, опіків і дерматитів, а також післяопераційних запалень, у тому числі після офтальмологічних операцій, включаючи видалення катаракти і хірургічні операції на кришталику. Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути корисні також при лікуванні шлунково-кишкових розладів, наприклад, запальних процесів у кишечнику, хвороби Крона, гастриту, синдрому подразнення кишечника і виразкового коліту. Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути корисні при лікуванні запальних процесів, пов'язаних із такими захворюваннями, як мігрень, вузликовий періартеріт, тироїдит, апластична анемія, хвороба Ходжкіна, склеродом, ревматична лихоманка, діабет типу I, захворювання нервово-м'язових з'єднань, у тому числі міастенія, захворювання білої речовини мозку, у тому числі розсіяний склероз, саркоїдоз, нефротичний синдром, синдром Бехчета, поліміозит, гінгівіт, нефрит, гіперчутливість, набряки після ушкоджень, у тому числі набряки мозку, ішемія міокарда й ін. Ці сполуки можуть бути корисні також при лікуванні офтальмологічних захворювань, наприклад, ретиніту, кон'юнктивіту, ретинопатії, увеїту, світлобоязні і гострих ушкоджень тканин ока. Вони можуть бути корисні також при лікуванні запальних процесів у легенях, наприклад, пов'язаних із вірусними інфекціями, і кістозного фіброзу. Ці сполуки можуть також бути корисні при лікуванні розладів центральної

нервової системи, наприклад, кортикального слабоумства, у тому числі хвороби Альцгеймера, і порушень діяльності центральної нервової системи внаслідок удару, ішемії і травм. Сполуки відповідно до даного винаходу корисні як протизапальні засоби, наприклад, при лікуванні артриту, із додатковою перевагою, що полягає в значному ослабленні побічних ефектів. Ці сполуки можуть бути також корисні при лікуванні алергічного риніту, синдрому розладу подиху, синдрому ендотоксинного шоку і захворювань печінки. Вони можуть бути корисні також для зняття больових відчуттів, наприклад (але не тільки) післяопераційних болів, зубного болю, м'язових болів і болів, що виникають при раку. Ці сполуки можуть бути корисні також при лікуванні слабоумства. Термін "лікування" охоплює часткове або повне зняття симптомів слабоумства, у тому числі хвороби Альцгеймера, слабоумства внаслідок судинних розладів, слабоумства, пов'язаного з множинними крововиливами, пресенільного слабоумства, алкогольного слабоумства і старечого слабоумства.

Вищеописаний спосіб може бути корисний, але не обмежуючись цим, для лікування і попередження пов'язаних із запальними процесами серцево-судинних розладів у пацієнта. Спосіб може бути корисний при лікуванні і попередженні судинних розладів, захворювань коронарних артерій, аневризми, артеросклерозу, атеросклерозу, у тому числі атеросклерозу серцевих трансплантатів, інфаркту міокарда, емболій, нападів, тромбозу, у тому числі венозного тромбозу, стенокардії, у тому числі хитливої стенокардії, запалення коронарних бляшок, запальних процесів бактеріальної етіології, у тому числі тими, що викликаються хламідіями, запальних процесів вірусної етіології, а також запальних процесів, пов'язаних, наприклад, з трансплантацією судин, у тому числі аорто-коронарним шунтуванням; з операціями по відновленню судин, у тому числі ангіопластикою; з установкою розширювачів (стентів), ендартеректомією і з іншими втручаннями, що зачіпають артерії, вени і капіляри.

Сполуки можуть бути корисні, але не обмежуючись цим, для лікування в пацієнта розладів, пов'язаних із розвитком кровоносних судин (ангіогенезом). Відповідно до даного винаходу, сполуки призначають пацієнту в разі потреби інгібування розвитку кровоносних судин. Цей спосіб може бути корисним при лікуванні пухлин, у тому числі метастазів; офтальмологічних хворобливих станів, наприклад, відторгнення трансплантату роговиці, утворення нових судин у тканинах ока, розростання судин у сітківці, у тому числі розростання внаслідок ушкодження або інфекції, діабетичної ретинопатії, дегенерації жовтої плями, ретролентальної фіброплазії і неоваскулярної глаукоми; виразкових захворювань, включаючи виразку шлунка; патологічних, але не злоякісних станів, наприклад, гемангіом, у тому числі інвентильних гемангіом, ангіофіброми носоглотки й аваскулярного некрозу кістки; і розладів жіночих репродуктивних органів, наприклад, ендометріозу.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути корисні для попередження або лікування пухлин, у тому числі ракових, наприклад, раку прямої кишки, раку головного мозку, раку кістки, пухлин, що виникають в епітеліальних тканинах (епітеліальних карцином), наприклад, базально-клітинної епітеліоми, аденокарциноми, раку стравоварильного тракту, наприклад, раку губи, раку ротової порожнини, раку стравоходу, раку тонкої кишки, раку шлунка, раку товстої кишки, раку печінки, раку сечового міхура, раку підшлункової залози, раку яєчників, раку шийки матки, раку легенів, раку грудей і раку шкіри, наприклад, плоскоклітинного раку і базально-клітинної епітеліоми, раку простати, раку нирки й інших видів раку, що уражають епітеліальні клітини організму. Переважно пухлини вибираються з групи, що включає рак стравоварильного тракту, рак печінки, рак сечового міхура, рак підшлункової залози, рак яєчників, рак простати, рак шийки матки, рак легенів, рак грудей і рак шкіри, наприклад, плоскоклітинний рак і базально-клітинну епітеліому. Сполуки можуть бути застосовані для лікування фіброзів, пов'язаних із променевою терапією. Цей засіб може бути застосований при лікуванні пацієнтів, що страждають аденоматозними поліпами, у тому числі пов'язаними із сімейним аденоматозним поліпозом (САП). Крім того, цей спосіб може бути використаний для попередження розвитку поліпів у пацієнтів, що входять у групу ризику по САП.

Прийом сполук відповідно до даного винаходу може бути застосований самий по собі або в поєднанні з іншими видами лікування, що відомі спеціалістам в галузі попередження і лікування пухлин. У альтернативному варіанті сполуки, описані в даному описі, можуть бути використані при комбінованій терапії. Наприклад, ці сполуки можуть бути застосовані самі по собі або в поєднанні з іншими протипухлинними агентами або іншими інгібіторами росту, або з іншими лікарськими засобами або живильними речовинами.

У промисловому виробництві, у процесі клінічних випробувань і доклінічної розробки знаходиться велика кількість протипухлинних препаратів, які можна вибрати для лікування пухлин методами комбінованої лікарської хіміотерапії. Такі протипухлинні засоби підрозділяються на декілька основних категорій, як-от: засоби типу антибіотиків, алкілюючі засоби, антиметаболіти, гормональні препарати, імунологічні засоби, препарати типу інтерферону та інші препарати змішаної дії. Як альтернативні варіанти можуть бути застосовані інші протипухлинні засоби, наприклад, металоматричні протеази (ММП), імітатори SOD або інгібітори  $\alpha\beta_3$ .

Перше сімейство протипухлинних засобів, які можуть бути застосовані в поєднанні зі сполуками, що відповідають даному винаходу, складається з протипухлинних засобів типу антиметаболітів. Придатні для цієї мети протипухлинні засоби типу антиметаболітів можуть бути вибрані з групи, що складається з 5-FU-фібріногену, акантіфолієвої кислоти, амінотіадіазолу, брекінар-натрію, кармофруу, препарату CGP-30694 (фірма Ciba-Geigy), циклопентилцитозину, цитарабін-фосфатстеарату, сполучених цитарабінів, препарату DATHF (фірма Lilly), DDFC (фірма Merrel Dow), дезагуаніну, дидеоксицитидину, дидеоксигуанозину, дидокса, препарату DMDC (фірма Yoshitomi), доксифлуридину, препарату EHNA (фірма Wellcome), EX-015 (фірма Merck & Co.), фазарабіна, флоксуридину, флударабін-фосфату, 5-фторурацилу, N-(2'-фуранідил)-5-фторурацилу, препарату FO-152 (фірма Daiichi Seiyaku), ізопропілпіролізину, препаратів

LY-188011 і LY-264618(фірма Lilly), метобензаприму, метотрексату, препарату MZPES(фірма Wellcome), норспермідину, препаратів NSC-127716, NSC-264880, NSC-39661, NSC-612567(фірма NCI), PALA(фірма Warner-Lambert), пентостатину, піритрексиму, плікаміцину, препарату PL-AC(фірма Asahi Chemical), препарату TAC-788(фірма Takeda), тіоганіну, тіазофурина, препарату TIF(фірма Erbamont), триметрексату, інгібіторів тирозинкінази, інгібіторів тирозин-протеїнкінази, препарату UFT(фірма Taiho) і урицитину.

Друге сімейство протипухлинних засобів, що можуть бути застосовані в поєднанні зі сполуками, що відповідають даному винаході, складається з протипухлинних препаратів алкілюючого типу. Придатні для цієї мети протипухлинні препарати алкілюючого типу можуть бути вибрані з групи, що складається з препарату 254-S(фірма Shionogi), аналогів альдо-фосфаміду, альтретаміну, анаксирону, препарату BBR-2207(фірма Boehringer Mannheim), бестрабуцилу, будотитана, препарату CA-102(фірма Wakunaga), карбоплатину, кармустину, препаратів Chinoi-139, Chinoi-153, хлорамбуцилу, цисплатину, циклофосфаміду, препарату CL-(фірма American Cyanamid), препарату CY-233(фірма Sanofi), циплатату, препарату D-19-384(фірма Degussa), препарату DACHP(Мур)2(фірма Sumimoto), дифеніл-спіромустину, диплатинум-цитостатика, похідних дистаміцину(фірма Erba), препарату DWA-2114R(фірма Chugai), E09(фірма IPI), ельмустину, препарату FCE-24517(фірма Erbamont), естрамустин-фосфату натрію, фотемустину, препарату G-6-M(фірма Unimed), препарату GYKI-17230(фірма Chinoi), гепсульфаму, іфосфаміду, іпроплатину, ломустину, мафосфаміду, мітолактолу, препарату NK-121(фірма Nippon Kayaku), препараті NSC-264395(фірма NCI), препараті NSC-342215(фірма NCI), оксаліплатину, препараті PCNU(фірма Upjohn), преднімустину, препараті PPT-119(фірма Proter), ранімустину, семустину, препараті SK&F-101772(фірма SmithKline), препараті SN-22(фірма Yakult Honsha), спіромустину, препараті TA-077(фірма Tanabe Seiyaku), тауромустину, темозоломіду, тероксирону, тетраплатину і тримеламолу.

Третє сімейство протипухлинних засобів, що можуть бути застосовані в поєднанні зі сполуками, які відповідають даному винаході, складається з протипухлинних препаратів типу антибіотиків. Придатні для цієї мети протипухлинні препарати типу антибіотиків можуть бути вибрані з групи, що складається з препараті 4181-A(фірма Taiho), акларубіцину, актиномицину D, актинопланону, препараті ADR-456(фірма Erbamont), похідного аероплізініну, препараті AN-201-II(фірма Ajinomoto), препараті AN-3(фірма Ajinomoto), анізоміцинів(фірма Nippon Soda), антрацикліну, азиноміцину А, бісукаберину, препаратів 6859(фірма Bristol-Myers), BMY-25067(фірма Bristol-Myers), BMY-25551(фірма Bristol-Myers), BMY-26605(фірма Bristol-Myers), BMY-27557(фірма Bristol-Myers), BMY-28438(фірма Bristol-Myers), блеоміцин-сульфату, бріостатина-1, препараті C-1027(фірма Taiho), калихеміцину, хромоксиміцину, дактиномицину, даунорубіцину, препаратів DC-102(фірма Kyowa Hakko), DC-79(фірма Kyowa Hakko), DC-88A(фірма Kyowa Hakko), DC89-A1(фірма Kyowa Hakko), DC92-B(фірма Kyowa Hakko), дитрисарубіцину В, препараті DOB-41(фірма Shionogi), доксорубіцину, доксорубіцину-фібриногену, ельсаміцину-АБ епірубіцину, ербстатину, езорубіцину, еспераміцину-А1, еспераміцину-А1b, препараті FCE-21954(фірма Erbamont), препараті FK-973(фірма Fujisawa), фостриєцину, препараті FR-900482(фірма Fujisawa), глідобактину, грегатину-А, гринкаміцину, гербіміцину, ідарубіцину, ілюдинів, казусаміцину, кесариродинів, препараті KM-5539(фірма Kyowa Hakko), препараті KRN-8602(фірма Kirin Brewery), препаратів KT-5432(фірма Kyowa Hakko), KT-5594(фірма Kyowa Hakko), KT-6149(фірма Kyowa Hakko), препараті LL-D49194(фірма American Cyanamid), препараті ME 2303(фірма Meiji Seika), меногарилу, мітоксантрону, препараті M-TAG(фірма SmithKline), неоенагину, препаратів NK-313(фірма Nippon Kaiyaku), NKT-01(фірма Nippon Kaiyaku), препараті NSC-357704(фірма SRI International), оксалізіну, оксауноміцину, пепломіцину, пілатину, пірарубіцину, поротраміцину, піриндаміцину А, препараті RA-1(фірма Tobishi), рапаміцину, ризоксину, родорубіцину, сибаноміцину, сивенміцину, препараті SM-5887(фірма Sumitomo), препаратів SN-706(фірма Snow Brand), SN-07(фірма Snow Brand), сорангіцину-А, спарсоміцину, препаратів SS-21020(фірма SS Pharmaceutical), SS-7313B(фірма SS Pharmaceutical), SS-9816B(фірма SS Pharmaceutical), стефіміцину В, препараті 4181-2(фірма Taiho), талісоміцину, препараті TAN-868A(фірма Takeda), терпентецину, тразину, трикрозарина А, препараті U-73975(фірма Upjohn), препараті UCN-10028A(фірма Kyowa Hakko), препараті WF-3405 (фірма Fujisawa), препараті Y-25024 (фірма Yoshitomi) і зорубіцину.

Четверте сімейство протипухлинних засобів, що можуть бути застосовані в поєднанні з сполуками, що відповідають даному винаході, включає різноманітні протипухлинні препарати. Придатні для цієї цілі протипухлинні препарати можуть бути вибрані з групи, що складається з альфа-каротену, альфа-дифторметиларгініну, ацитретину, препараті AD-5(фірма Biotec), препараті АНС-52(фірма Kyogin), альстоніну, амонафіді, амфетинілу, амсакрину, препараті "Ангіостат", анкіноміцину, антинеопластону А10, антинеопластону А2, антинеопластону А3, антинеопластону А5, антинеопластону А52-1, препараті APD(фірма Henkel), афидиколин-гліцинату, аспарагінази, препараті "Аварол", бахарину, батрациліну, бенфлуруну, бензотрипту, препараті BIM-23015(фірма Ipsen-Beaufour), бісантрону, препараті BMY-40481(фірма Bristol-Myers), борону-10(фірма Vestar), бромфосфаміду, препаратів BW-502(фірма Wellcome), BW-773(фірма Wellcome), карацеміду, карметизола гідрохлориду, препараті CDAF(фірма Ajinomoto), хлорсульфохиноксалону, препаратів CHX-2053(фірма Chemex), CHX-100(фірма Chemex), препаратів CI-921(фірма Warner-Lambert), CI-937(фірма Warner-Lambert), CI-941(фірма Warner-Lambert), CI-958(фірма Warner-Lambert), кланфенуру, клавириденону, сполук 1259(фірма ICN) і 4711(фірма ICN), препараті "Контракан", препараті CPT-11(фірма Yakult Honsha), криснотолу, курадерму, цитохалазіну У, цитарабіну, цитозитину, препараті D-609(фірма Merz), ДАБИС-малеату, дакарбазину, дателіптиніуму, дидемніну-В, дигематопорфіринового ефіру, дигідролеперону, диналіну, дистаміцину, препаратів DM-341(фірма Toyo Pharmar) і DM-75(фірма Toyo Pharmar), препараті DN-9693(фірма Daiichi Seiyaku), еліпрабіну, еліптиніуму ацетату, препараті EPMTС(фірма Tsumura), ерготаміну, етопозиду, етретинату,

фенретиніду, препарату FR-57704(фірма Fujisawa), нітрату галію, генквадафіну, препарату GLA-43(фірма Chugai), препарату GR-63178(фірма Glaxo), грифолану NMF-5N, гексадецил-фосфохоліну, препарату HO-221(фірма Green Cross), гомохарингтоніну, гідроксисечовини, препарату ICRF-187(фірма BTG), ільмофозину, ізоглутаміну, ізотретиноїну, препарату JI-36(фірма Otsuka), препарату K-477(фірма Ramot), препарату K-76COONa(фірма Otsuka), препарат K-AM(фірма Kureha Chemical), препарат KI-8110(фірма MECT Corp.), препарат L-623(фірма American Cyanamid), лейкорегуліну, лонідаміну, препарату LU-23-112(фірма Lundbeck), препарат LY-186641(фірма Lilly), препарат MAP(фірма NCI(US)), марицину, препарат MDL-27048(фірма Merrel Dow), препарат MEDR-340(фірма Medco), мербарону, похідних мероціаніну, метиланілінакридину, препарат MGI-136(фірма Molecular Genetics), мінактивіну, мітонафіду, мітохидону, мопідамолу, мотретиніду, препарат MST-16(фірма Zenyaku Kogyo), N-ретиноїламінокислот, препарат N-021(фірма Nisshin Flour Milling), N-ацильованих дегідроаланінів, нафазатрому, препарат NCU-190(фірма Taisho), похідних нокодазолу, препарат "Нормосанг", препаратів NSC-145813(фірма NCI), NSC-361456(фірма NCI), NSC-604782(фірма NCI), NSC-95580(фірма NCI), октреотиду, препарат ONO-112(фірма Ono), охізаноцину, препарат Org-10172(фірма Akzo), панкреатистатину, пазеліптину, препаратів PD-111707(фірма Warner-Lambert), PD-115934(фірма Warner-Lambert), PD-131141(фірма Warner-Lambert), препарат PE-1001(фірма Pierre Fabre), пептиду D(фірма ICRT), піроксантрон, полігематопорфірину, поліпреїнової кислоти, ефамол-порфірину, пробіману, прокарбазину, проглюмиду, інвітрон-протеази нексину I, препарат RA-700(фірма Tobishi), разоксану, препарат RBS(фірма Sapporo Breweries), рестриктину-P, ретеліптину, ретинолової кислоти, препаратів RP-49532 і RP-56976(фірма Rhone-Poulenc), препарат SK&F-104864(фірма SmithKline), препарат SM-108(фірма Sumitomo), препарат SMANCS(фірма Kuraray), препарат SP-10094(фірма SeaPharm), спатолу, похідних спіроциклопропану, спірогерманію, препарат "Юнімед", препарат SS-554(фірма SS Pharmaceutical), стриполдінону, препарат "Стіподіон", препаратів SUN 0237(фірма Suntory) і SUN 2071(фірма Suntory), супероксиддисмутази, препаратів T-506(фірма Toyama) і T-680(фірма Toyama), таксолу, препарат TEI-0303(фірма Teijin), теніпозиду, талібластину, препарат TJB-29(фірма Eastman Kodak), токотриенолу, препарат "Топостин", препарат TT-82(фірма Teijin), препаратів UCN-01(фірма Kyowa Hakko) і UCN-1028(фірма Kyowa Hakko), україну, препарат USB-006(фірма Eastman Kodak), вінбластин-сульфату, вінкрістину, віндесину, вінестраміду, вінорельбіну, вінтриптолу, вінзолідину, вітанолідів і препарат YM-534(фірма Yamapouchi).

Прикладами радіопротекторних агентів, які можуть бути застосовані в поєднанні з сполуками, що відповідають даному винаходу, є AD-5, аджон, аналоги аміфостину, детокс, димесна, 1-102, MM-159, N-ацильовані дегідроаланіни, TGF-Genentech, типротимод, аміфостин, WR-151327, FUT-187, кетопрофен підшкірно, набуметон, супероксиддисмутаза(фірма Chiron) і супероксиддисмутаза(ензон).

Поряд із корисністю для лікування людини, ці сполуки корисні також у ветеринарії для лікування свійських тварин, екзотичних тварин і сільськогосподарських тварин, у тому числі ссавців, гризунів і т.д. Більш переважно застосування їх для лікування коней, собак і кішок.

Запропоновані сполуки можуть бути застосовані при спільному лікуванні також як часткова або повна заміна звичайних протизапальних засобів, наприклад, спільно зі стероїдами, нестероїдними протизапальними засобами, інгібіторами iNOS, інгібіторами 5-ліпоксигенази, антагоністами рецепторів LTB<sub>4</sub> і інгібіторами LTA<sub>4</sub>-гідролази.

Придатні для цієї цілі інгібітори LTA<sub>4</sub>-гідролази включають RP-64966, бензиловий ефір(S,S)-3-аміно-4-(4-бензилоксибеніл)-2-гідроксимасляної кислоти(Scripps Res. Inst), N-(2(R)-(циклогексилметил)-3-(гідроксикарбамоїл)пропіоніл)-L-аланін(Searle), 7-(4-(4-уреїдобензил)беніл)-гептанову кислоту(Rhone-Poulenc Rorer) і літєву сіль 3-(3-(1E,3E-тетрадекадіеніл)-2-оксираніл)бензойної кислоти(Searle).

До придатних для цієї цілі антагоністів рецепторів LTB<sub>4</sub> відносяться, поряд з іншими сполуками, ебселен, ліназолост, онтазолост і нижчеперелічені сполуки, вироблені фірмами, зазначеними в дужках: Bay-x-1005(Bayer), CGS-25019C(Ciba Geigy), ETH-615(Leo Denmark); MAFP(Merck), TMK-688(Terumo), T-0757(Tanabe), LY-213024, LY-210073, LY-223982, LY-233469 і LY-255283, LY-293111, 264086 і 292728(Lilly), ONO-LB457, ONO-4057 і ONO-LB448(Ono), S-2474(Shionogi), кальцитрол, SC-53228, SC-41930, SC-50605 і SC-51146(Searle), BPC 15(Warner Lambert), SB-209247(SmithKline Beecham) і SKF-104493(SK&F). Переважно антагоністи рецепторів LTB<sub>4</sub> вибирають із групи, що включає кальцитрол, ебселен, сполуки Bay-x-1005(Bayer), CGS-25019C(Ciba Geigy), ETH-615(Leo Denmark), LY-293111(Lilly), ONO-4057(Ono) і TMK-688(Terumo).

До придатних для цієї цілі інгібіторам 5-LO відносять, поряд з іншими сполуками, нижчеперелічені сполуки, вироблені фірмами, зазначеними в дужках: A-76745, 78773 і ABT761(Abbott), Bay-x-1005(Bayer), CMI-392(Cytomed), E-3040(Eisai), EF-40(Scotia Pharmaceutical), F-1322(Fujirebio), ML-3000(Merckle), PF-5901(Purdue Frederick), R-840(3M Pharmaceuticals), а також рилопірокс, флобуфен, ліназолост, лонаполон, мазопрокол, онтазолост, тенідап, зілеутон, пранлукаст, тепоксалін, флезеластинин-гідрохлорид, еназадрем-фосфат і бунапропласт.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть також бути застосовані при комбінованій терапії з опіоїдами й іншими анальгетиками, у тому числі з наркотичними анальгетиками, антагоністами мю-рецепторів, антагоністами капа-рецепторів, ненаркотичними(тобто такими, що не викликають звикання) анальгетиками, інгібіторами засвоєння моноамінів, регуляторами аденозину, похідними каннабіноїдів, антагоністами речовини P, антагоністами рецепторів нейрокініну-1 і блокаторами натрієвого каналу. Більш переважним є їхнє поєднання з сполуками, обраними з групи, що включає морфін, меперидин, кодеїн, пентазоцин, бупренофін, буторфанол, дезоцин, мептазинол, гідрокдон, оксикодон, метадон, препарати "Трамадол" [(+)-енантіомер], DuP 747, "Динорфін А", "Енадолін", RP-60180, HN-11608, E-2078, ICI-204448,

ацетомінофен(парацетамол) пропоксифен, налбуфін, препарат Е-4018, філенадол, мірфентаніл, амітриптилін, DuP 631, "Трамадол" [(*-*)-енантіомер], GP-531, акадезин, АКІ-1, АКІ-2, GP-1683, GP-3269, 4030W92, трамадол-рацемат, "Динорфін А", Е-2078, АХС3742, SNX-111, ADL2-1294, ІСІ-204448, СТ-3 і СР-99,994.

Ці сполуки можуть бути застосовані в поєднанні з одним або декількома антигістамінами, протинабряковими препаратами, діуретиками, засобами від кашлю або іншими препаратами, відомими раніше як ефективні засоби в поєднанні з протизапальними агентами.

Термін "попередження" охоплює як запобігання виникнення в пацієнта клінічно очевидних серцево-судинних розладів взагалі, так і запобігання виникнення доклінічно очевидних стадій серцево-судинних розладів. Він охоплює також профілактичне лікування пацієнтів, що входять у групи ризику у відношенні розвитку серцево-судинних розладів.

Вираз "терапевтично ефективне" застосовується для позначення кількості кожного засобу, що забезпечує досягнення цілі зниження тяжкості розладу і частоти виникнення його симптомів при лікуванні одним цим засобом, за умови відсутності негативних побічних ефектів, звичайно пов'язаних з альтернативними засобами лікування.

Даний винахід переважно відноситься до сполук, що селективно інгібують циклооксигеназу-2 у порівнянні з циклооксигеназою-1. Переважно сполуки мають значення  $IC_{50}$  щодо циклооксигенази-2 менше приблизно 0,5мкМ, а також мають відношення селективності інгібування циклооксигенази-2 до інгібування циклооксигенази-1 не менше 50, більш переважно не менше 100. Ще більш переважно, щоб сполуки мали значення  $IC_{50}$  щодо циклооксигенази-1, що перевищує приблизно 5мкМ. Така краща селективність може служити ознакою спроможності до зниження негативних побічних ефектів, що викликаються звичайними нестероїдними протизапальними засобами.

Переважний клас сполук складається з сполук формули I, у котрих Х являє собою кисень або сірку; R<sup>1</sup> вибраний із групи, що включає карбоксил, нижчий алкіл, нижчий аралкіл і нижчий алкоксикарбоніл; R<sup>2</sup> - один або декілька радикалів, обраних із групи, що включає водень, галоїд, нижчий алкіл, нижчий галоїдний алкіл, нижчу алкіламіногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, аміносольфоніл, нижчий алкіламіносольфоніл, 5- або 6-членний гетероарилалкіламіносольфоніл, нижчий аралкіламіносольфоніл, 5- або 6-членний гетероциклісольфоніл, що містить азот, нижчий алкілсульфоніл, необов'язково заміщений феніл, нижчий аралкілкарбоніл і нижчий алкілкарбоніл; або R<sup>2</sup> разом із циклом А утворює радикал нафтил; або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Більш переважний клас сполук складається з сполук формули I, у котрих Х являє собою кисень або сірку; R являє собою карбоксил; R<sup>1</sup> являє собою нижчий галоїдний алкіл; і R<sup>2</sup> - один або декілька радикалів, обраних із групи, що включає водень, галоїд, нижчий алкіл, нижчий галоїдний алкіл, нижчу галоїдалкоксигрупу, нижчу алкіламіногрупу, аміногрупу, аміносольфоніл, нижчий алкіламіно-сульфоніл, 5- або 6-членний гетероарилалкіламіносольфоніл, нижчий аралкіламіносольфоніл, нижчий алкілсульфоніл, 6-членний гетероциклісольфоніл, що містить азот, необов'язково заміщений феніл, нижчий аралкілкарбоніл і нижчий алкілкарбоніл; або R<sup>2</sup> разом із циклом А утворює радикал нафтил; або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Ще більш переважний клас сполук складається з сполук формули I, у котрих R представляє собою карбоксил; R<sup>1</sup> вибраний із групи, що включає фторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторетил, гептафторпропіл, дифторетил, дифторпропіл, дихлоретил, дихлорпропіл, дифторметил і трифторметил; і R<sup>2</sup> - один або декілька радикалів, обраних із групи, що включає водень, хлор, фтор, бром, йод, метил, етил, ізопропіл, трет-бутил, бутіл, ізобутіл, пентил, гексил, метоксигрупу, етоксигрупу, ізопропілоксигрупу, трет-бутилоксигрупу, трифторметил, дифторметил, трифторметоксигрупу, аміногрупу, N,N-диметиламіногрупу, N,N-діетиламіногрупу, N-фенілметиламіносольфоніл, N-фенілетиламіносольфоніл, N-(2-фурилметил)аміносольфоніл, нітрогрупу, N,N-диметиламіносольфоніл, аміносольфоніл, N-метиламіносольфоніл, N-етилсульфоніл, 2,2-диметилетиламіносольфоніл, N,N-диметиламіносольфоніл, N-(2-метилпропіл)аміносольфоніл, N-морфоліносольфоніл, метилсульфоніл, бензилкарбоніл, 2,2-диметилпропілкарбоніл, фенілацетил і феніл; або R<sup>2</sup> разом із циклом А утворює радикал нафтил; або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Ще більш переважний клас сполук складається з сполук формули I, у котрих R представляє собою карбоксил; R<sup>1</sup> - трифторметил або пентафторетил; і R<sup>2</sup> - один або декілька радикалів, обраних із групи, що включає водень, хлор, фтор, бром, йод, метил, етил, ізопропіл, трет-бутил, метоксигрупу, трифторметил, трифторметоксигрупу, N-фенілметиламіносольфоніл, N-фенілетиламіносольфоніл, N-(2-фурилметил)аміносольфоніл, N,N-диметиламіносольфоніл, N-метиламіносольфоніл, N-(2,2-диметилетил)аміносольфоніл, диметиламіносольфоніл, 2-метилпропіламіносольфоніл, N-морфоліносольфоніл, метилсульфоніл, бензилкарбоніл і феніл; або R<sup>2</sup> разом із циклом А утворює радикал нафтил; або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Переважний клас сполук складається з сполук формули I', у котрих Х вибраний із групи, що складається з O, S, CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> і NR<sup>a</sup>, де R<sup>a</sup> вибраний із групи, що включає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл(необов'язково заміщений феніл)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, ацил і карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл; кожний із R<sup>b</sup> і R<sup>c</sup> незалежно від іншого вибраний із групи, що включає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-перфторалкіл, хлор, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілтіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, нітрогрупу, ціан і ціан-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл; R вибраний із групи, що включає карбоксил, амінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніламінокарбоніл і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл; R<sup>1</sup> вибраний із групи, що включає водень, феніл, тієніл і C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл; R<sup>1</sup> вибраний із групи, що включає C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-перфторалкіл, хлор, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілтіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, нітрогрупу, ціан і ціан-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл; R<sup>2</sup> являє собою один або

декілька радикалів, вибраних незалежно друг від друга з групи, що включає водень, галоїд, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкініл, галоїд-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкініл, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкіл, арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкініл, арил-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкоксигрупу, метилendioксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіліогрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілсульфініл, арилоксигрупу, арилтіогрупу, арилсульфініл, гетероарилоксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілоксигрупу, необов'язково заміщений гетероарил, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілоксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галоїдний алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галоїдалкоксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галоїдалкіліогрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галоїдалкілсульфініл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галоїдалкілсульфоніл, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-галоїдалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-гідроксіалкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-гідроксіалкіл, гідроксиіміно-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, ариламиногрупу, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, гетероариламиногрупу, гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, нітрогрупу, ціан, аміногрупу, аміносальфоніл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіламіносальфоніл, ариламиносальфоніл, гетероариламиносальфоніл, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіламіносальфоніл, гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіламіносальфоніл, гетероциклілсульфоніл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілкарбоніл, гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілкарбоніл, гетероарилкарбоніл, арилкарбоніл, амінокарбоніл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл, форміл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галоїдалкілкарбоніл і С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілкарбоніл; і атоми циклу А - А<sup>1</sup>, А<sup>2</sup>, А<sup>3</sup> і А<sup>4</sup> - незалежно друг від друга вибрані з групи, що включає вуглець і азот, за умови, що не менше трьох з атомів А<sup>1</sup>, А<sup>2</sup>, А<sup>3</sup> і А<sup>4</sup> є атомами вуглецю; або R<sup>2</sup> разом із циклом А утворює радикал нафтил або хіноліл, або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Більш переважний клас сполук складається з сполук формули I', у котрих Х вибраний із групи, що складається з О, S і NR<sup>a</sup>, де R<sup>a</sup> вибраний із групи, що включає водень, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкіл і(необов'язково заміщений феніл) метил; R' вибраний із групи, що включає водень і С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл; R представляє собою карбоксил; R<sup>1</sup> - С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-перфторалкіл; R<sup>2</sup> представляє собою один або декілька радикалів, вибраних незалежно друг від друга з групи, що включає водень, галоїд, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкініл, галоїд-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкініл, феніл-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл, феніл-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкініл, феніл-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкоксигрупу, метилendioксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкіліогрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкілсульфініл, фенілоксигрупу, феніліогрупу, фенілсульфініл, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-галоїдалкіл-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-гідроксіалкіл, феніл-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкілокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-галоїдний алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-галоїдалкоксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галоїдалкіліогрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-гідроксіалкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкіл, гідроксиіміно-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, нітрогрупу, ціан, аміногрупу, аміносальфоніл, N-алкіламіносальфоніл, N-ариламиносальфоніл, N-гетероариламиносальфоніл, N-(феніл-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-аміносальфоніл, N-(гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-аміносальфоніл, феніл-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкілсульфоніл, гетероциклілсульфоніл із числом членів у циклі від 5 до 8, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений гетероарил із числом членів від 5 до 9, феніл-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілкарбоніл, фенілкарбоніл, 4-хлорфенілкарбоніл, 4-гідроксифенілкарбоніл, 4-трифторметилфенілкарбоніл, 4-метоксифенілкарбоніл, амінокарбоніл, форміл і С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілкарбоніл; і атоми циклу А - А<sup>1</sup>, А<sup>2</sup>, А<sup>3</sup> і А<sup>4</sup> - незалежно друг від друга вибрані з групи, що включає вуглець і азот, за умови, що не менше трьох з атомів А<sup>1</sup>, А<sup>2</sup>, А<sup>3</sup> і А<sup>4</sup> є атомами вуглецю; або R<sup>2</sup> разом із циклом А утворює радикал нафтил, бензофурилфеніл або хіноліл, або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Ще більш переважний клас сполук складається з сполук формули I', у котрих Х вибраний із групи, що складається з О, S і NR<sup>a</sup>, де R<sup>a</sup> вибраний із групи, що включає водень, метил, етил, (4-трифторметил)бензил, (4-хлорметил)бензил, (4-метокси)бензил, 4-ціанбензил і 4-нітробензил; R представляє собою карбоксил; R' вибраний із групи, водень і етеніл; R<sup>1</sup> - трифторметил або пентафторетил; R<sup>2</sup> представляє собою один або декілька радикалів, вибраних незалежно друг від друга з групи, що включає водень, хлор, бром, фтор, йод, метил, трет-бутил, етеніл, етиніл, 5-хлор-1-пентиніл, 1-пентиніл, 3,3-диметил-1-бутиніл, бензил, фенілетил, фенілетиніл, 4-хлорфенілетиніл, 4 метоксифенілетиніл, фенілетеніл, метоксигрупу, метилтіогрупу, метилсульфініл, фенілоксигрупу, феніліогрупу, фенілсульфініл, метилendioксигрупу, бензилоксиетил, трифторметил, дифторметил, пентафторетил, трифторметоксигрупу, трифторметилтіогрупу, гідроксиетил, гідрокситрифторетил, метоксиетил, гідроксиіміноетил, N-метиламіногрупу, нітрогрупу, ціан, аміногрупу, аміносальфоніл, N-метиламіносальфоніл, N-феніламіносальфоніл, N-фуриламіносальфоніл, N-(бензил)аміносальфоніл, N-(фурилметил) аміносальфоніл, бензилсульфоніл, феніл етил аміносальфоніл, фурилсульфоніл, метилсульфоніл, феніл, феніл, заміщений одним або декількома радикалами, вибраними з групи, що включає хлор, фтор, бром, метоксигрупу, метилтіогрупу і метилсульфоніл, бензимидазоліл, тієніл, хлорзаміщений тієніл, фурил, хлорзаміщений фурил, бензилкарбоніл, необов'язково заміщений фенілкарбоніл, амінокарбоніл, форміл і метилкарбоніл; і атоми циклу А - А<sup>1</sup>, А<sup>2</sup>, А<sup>3</sup> і А<sup>4</sup> - незалежно друг від друга вибрані з групи, що включає вуглець, за умови, що не менше трьох з атомів А<sup>1</sup>, А<sup>2</sup>, А<sup>3</sup> і А<sup>4</sup> є атомами вуглецю; або R<sup>2</sup> разом із циклом А утворює радикал нафтил або хіноліл, або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Серед сполук формули I' існує підклас сполук хромену, у котрих Х представляє собою О; R представляє собою карбоксил; R' вибраний із групи, що включає водень і С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл; R<sup>1</sup> вибраний із групи, що включає С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-перфторалкілі; R<sup>2</sup> представляє собою один або декілька радикалів, вибраних незалежно друг від друга з групи, що включає водень, галоїд, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл, феніл-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл, феніл-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкініл, феніл-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкоксигрупу, фенілоксигрупу, 5- або 6-членну гетероарилоксигрупу, феніл-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілоксигрупу, 5- або 6-членну гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілоксигрупу, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галоїдний алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галоїдалкоксигрупу, N-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)аміногрупу, N,N-ди-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)аміногрупу, N-феніламіногрупу, N-(феніл-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)аміногрупу, N-гетероариламиногрупу, N-(гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)аміногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, аміносальфоніл, N-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)аміносальфоніл, N,N-ди-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)аміносальфоніл, N-ариламиносальфоніл, N-гетероариламиносальфоніл, N-(феніл-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-аміносальфоніл, N-(гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-аміносальфоніл, гетероциклілсульфоніл із числом членів від 5 до 8, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероарил, феніл-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-

алкілкарбоніл, гетероарилкарбоніл, фенілкарбоніл, амінокарбоніл і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл; атоми циклу А - А<sup>1</sup>, А<sup>2</sup>, А<sup>3</sup> і А<sup>4</sup> - незалежно друг від друга вибрані з групи, що включає вуглець і азот, за умови, що не менше трьох з атомів А<sup>1</sup>, А<sup>2</sup>, А<sup>3</sup> і А<sup>4</sup> є атомами вуглецю; або ізомери або фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Ще більш переважний клас сполук складається з сполук формули I', у котрих Х являє собою О; R являє собою карбоксил; R" вибраний із групи, що включає водень і етеніл; R<sup>1</sup> вибраний із групи, що включає трифторметил і пентафторетил; R<sup>2</sup> являє собою один або декілька радикалів, вибраних незалежно друг від друга з групи, що включає водень, хлор, бром, фтор, йод, метил, трет-бутил, етеніл 5-хлор-1-пентиніл, 1-пентиніл, 3,3-диметил-1-бутиніл, бензил, фенілетил, фенілетиніл, 4-хлорфенілетиніл, 4-метоксифенілетиніл, фенілетеніл, метоксигрупу, метилтіогрупу, метилсульфініл, фенілоксигрупу, фенілтіогрупу, фенілсульфініл, піридилоксигрупу, тієнілоксигрупу, фурилоксигрупу, фенілметоксигрупу, метилєндіоксигрупу, бензілоксиметил, трифторметил, дифторметил, пентафторетил, трифторметоксигрупу, трифторметилтіогрупу, N-метиламіногрупу, N-феніламіногрупу, N-бензиламіногрупу, нітрогрупу, ціан, аміногрупу, аміносульфоніл, N-метиламіносульфоніл, N-феніламіносульфоніл, N-фуриламіносульфоніл, N-(бензил)аміносульфоніл, N-(фурилметил)аміносульфоніл, бензилсульфоніл, фенілетиламіносульфоніл, фурилсульфоніл, метил сульфоніл, феніл, феніл, заміщений одним або декількома радикалами, вибраними з групи, що включає хлор, фтор, бром, метоксигрупу, метилтіогрупу, бензимидазоліл, тієніл, хлорзаміщений тієніл, фурил, хлорзаміщений фурил, бензилкарбоніл, фурилкарбоніл, фенілкарбоніл, амінокарбоніл, форміл і метилкарбоніл; один з атомів циклу А - А<sup>1</sup>, А<sup>2</sup>, А<sup>3</sup> і А<sup>4</sup> - є атомом азоту, а інші три - атоми вуглецю; або ізомери або фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Інший ще більш переважний клас сполук складається з сполук формули I', у котрих Х являє собою О; R являє собою карбоксил; R" вибраний із групи, що включає водень і етеніл; R<sup>1</sup> вибраний із групи, що включає трифторметил і пентафторетил; R<sup>2</sup> являє собою один або декілька радикалів, вибраних незалежно друг від друга з групи, що включає водень, хлор, бром, фтор, йод, метил, трет-бутил, етеніл, етиніл, 5-хлор-1-пентиніл, 1-пентиніл, 3,3-диметил-1-бутиніл, бензил, фенілетил, фенілетиніл, 4-хлорфенілетиніл, 4-метоксифенілетиніл, фенілетеніл, метоксигрупу, метилтіогрупу, метилсульфініл, фенілоксигрупу, фенілтіогрупу, фенілсульфініл, піридилоксигрупу, тієнілоксигрупу, фурилоксигрупу, фенілметоксигрупу, метилєндіоксигрупу, бензілоксиметил, трифторметил, дифторметил, пентафторетил, трифторметоксигрупу, трифторметилтіогрупу, N-метиламіногрупу, N-феніламіногрупу, N-бензиламіногрупу, нітрогрупу, ціан, аміногрупу, аміносульфоніл, N-метиламіносульфоніл, N-феніламіносульфоніл, N-фуриламіносульфоніл, N-(бензил)-аміносульфоніл, N-(фурилметил)-аміносульфоніл, бензилсульфоніл, фенілетиламіносульфоніл, фурилсульфоніл, метилсульфоніл, феніл, феніл, заміщений одним або декількома радикалами, вибраними з групи, що включає хлор, фтор, бром, метилтіогрупу і метилсульфоніл, бензимидазоліл, тієніл, хлорзаміщений тієніл, фурил, хлорзаміщений фурил, бензилкарбоніл, фурилкарбоніл, фенілкарбоніл, амінокарбоніл, форміл і метилкарбоніл; атоми циклу А - А<sup>1</sup>, А<sup>2</sup>, А<sup>3</sup> і А<sup>4</sup> - є атомами вуглецю; або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Серед сполук формули I' існує інший підклас сполук бензотіопірана, у котрих Х являє собою S; R являє собою карбоксил; R<sup>1</sup> вибраний із групи, що включає C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-перфторалкілі; R<sup>2</sup> являє собою один або декілька радикалів, вибраних незалежно друг від друга з групи, що включає водень, галоїд, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, феніл-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, феніл-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, фенілоксигрупу, 5- або 6-членну гетероариллоксигрупу, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілоксигрупу, 5- або 6-членну гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоїдний алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галоїдалкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, N-феніламіногрупу, N-(феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)аміногрупу, N-гетероариламіногрупу, N-(гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)аміногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, аміносульфоніл, N-алкіламіносульфоніл, N-ариламіносульфоніл, N-гетероариламіно-сульфоніл, N-(феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-аміносульфоніл, N-(гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)аміносульфоніл, гетероциклісульфоніл із числом членів від 5 до 8, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероарил, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл, гетероарилкарбоніл, фенілкарбоніл, амінокарбоніл і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл; атоми циклу А - А<sup>1</sup>, А<sup>2</sup>, А<sup>3</sup> і А<sup>4</sup> - незалежно друг від друга вибрані з групи, що включає вуглець і азот, за умови, що не менше трьох з атомів А<sup>1</sup>, А<sup>2</sup>, А<sup>3</sup> і А<sup>4</sup> є атомами вуглецю; або ізомерів фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Ще більш переважний клас сполук складається з сполук формули I', у котрих Х являє собою S; R являє собою карбоксил; R" вибраний із групи, що включає водень і етеніл; R<sup>1</sup> вибраний із групи, що включає трифторметил і пентафторетил; R<sup>2</sup> являє собою один або декілька радикалів, вибраних незалежно друг від друга з групи, що включає водень, хлор, бром, фтор, йод, метил, трет-бутил, етеніл, етиніл, 5-хлор-1-пентиніл, 1-пентиніл, 3,3-диметил-1-бутиніл, бензил, фенілетил, фенілетиніл, 4-хлорфенілетиніл, 4-метоксифенілетиніл, фенілетеніл, метоксигрупу, метилтіогрупу, метилсульфініл, фенілоксигрупу, фенілтіогрупу, фенілсульфініл, піридилоксигрупу, тієнілоксигрупу, фурилоксигрупу, фенілметоксигрупу, метилєндіоксигрупу, бензілоксиметил, трифторметил, дифторметил, пентафторетил, трифторметоксигрупу, трифторметилтіогрупу, гідроксиметил, гідрокситрифторетил, метоксиметил, гідроксіамінометил, N-метиламіногрупу, N-феніламіногрупу, N-бензиламіногрупу, нітрогрупу, ціан, аміногрупу, аміносульфоніл, N-метиламіносульфоніл, N-феніламіносульфоніл, N-фуриламіносульфоніл, N-(бензил)аміносульфоніл, N-(фурилметил)аміносульфоніл, бензилсульфоніл, феніл етил аміносульфоніл, фурилсульфоніл, метилсульфоніл, феніл, феніл, заміщений одним або декількома радикалами, вибраними з групи, що включає хлор, фтор, бром, метоксигрупу, метилтіогрупу і метилсульфоніл, бензимидазоліл, тієніл, хлорзаміщений тієніл, фурил, хлорзаміщений фурил, бензилкарбоніл,



фурилкарбоніл, феніл карбоніл, амінокарбоніл, форміл і метилкарбоніл; атоми циклу А -  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  і  $A^4$  – є атомами вуглецю; або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

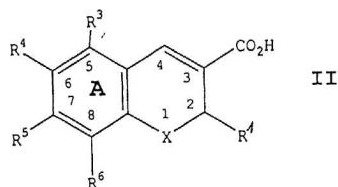
Серед сполук формули I' існує третій підклас сполук дигідрохіноліну, у котрих Х являє собою  $NR^a$ ,  $R^a$  вибраний із групи, що включає водень,  $C_1$ - $C_3$ -алкіл, феніл- $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ацил і карбокси- $C_1$ - $C_3$ -алкіл; R являє собою карбоксил;  $R^1$  вибраний із групи, що включає  $C_1$ - $C_3$ -перфторалкіли;  $R^2$  являє собою один або декілька радикалів, вибраних незалежно друг від друга з групи, що включає водень, галоїд,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, феніл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, феніл- $C_2$ - $C_6$ -алкіл, феніл- $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу, фенілоксигрупу, 5- або 6-членну гетероарилоксигрупу, феніл- $C_1$ - $C_6$ -алкілоксигрупу, 5- або 6-членну гетероарил- $C_1$ - $C_6$ -алкілоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -галоїдний алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -галоїдалкоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкіламіногрупу, N-феніламіногрупу, N-(феніл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)аміногрупу, N-гетероариламіногрупу, N-(гетероарил- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)аміногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, аміносольфоніл, N-алкіламіносольфоніл, N-ариламіносольфоніл, N-гетероариламіносольфоніл, N-(феніл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-аміносольфоніл, N-(гетероарил- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-аміносольфоніл, гетероциклісольфоніл із числом членів від 5 до 8,  $C_1$ - $C_6$ -алкілсульфоніл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероарил, феніл- $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбоніл, гетероарилкарбоніл, фенілкарбоніл, амінокарбоніл і  $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбоніл; атоми циклу А -  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  і  $A^4$  - незалежно друг від друга вибрані з групи, що включає вуглець і азот, за умови, що не менш трьох з атомів  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  і  $A^4$  є атомами вуглецю; або ізомери або фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Ще більш переважний клас сполук складається з сполук формули I', у котрих Х являє собою  $NR^a$ ,  $R^a$  вибраний із групи, що включає водень, метил, етил, (4-трифторметил)бензил, (4-хлорметил)бензил, (4-метокси)бензил, (4-ціан)бензил і (4-нітро)бензил; R являє собою карбоксил;  $R''$  вибраний із групи, що включає водень і етеніл;  $R^1$  вибраний із групи, що включає трифторметил і пентафторетил;  $R^2$  являє собою один або декілька радикалів, вибраних незалежно друг від друга з групи, що включає водень, хлор, бром, фтор, йод, метил, трет-бутил, етеніл, етиніл, 5-хлор-1-пентиніл, 1-пентиніл, 3,3-диметил-1-бутиніл, бензил, фенілетил, фенілетиніл, 4-хлорфеніл етиніл, 4-метоксифеніл етиніл, феніл етеніл, метоксигрупу, метилтіогрупу, метилсульфініл, фенілоксигрупу, фенілтіогрупу, фенілсульфініл, піридиліоксигрупу, тінілоксигрупу, фурилоксигрупу, фенілметоксигрупу, метилендіоксигрупу, бензиліоксигрупу, трифторметил, дифторметил, пентафторетил, трифторметоксигрупу, трифторметилтіогрупу, гідроксиметил, гідрокситрифторетил, метоксиметил, гідроксиминометил, N-метиламіногрупу, N-феніламіногрупу, N-бензиламіногрупу, нітрогрупу, ціан, аміногрупу, аміносольфоніл, N-метиламіносольфоніл, N-фуриламіносольфоніл, N-(бензил)-аміносольфоніл, N-(фурилметил)-аміносольфоніл, бензилсульфоніл, фенілетиламіносольфоніл, фурилсульфоніл, метил сульфоніл, феніл, феніл, заміщений одним або декількома радикалами, вибраними з групи, що включає хлор, фтор, бром, метоксигрупу, метилтіогрупу і метилсульфоніл, бензимидазоліл, тініл, хлорзаміщений тініл, фурил, хлорзаміщений фурил, бензилкарбоніл, фурилкарбоніл, фенілкарбоніл, амінокарбоніл, форміл і метилкарбоніл; атома циклу А -  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  і  $A^4$  - є атомами вуглецю; або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Існує четвертий підклас сполук формули I', у котрих Х вибраний із групи, що складається з O, S і  $NR^a$ , де  $R^a$  вибраний із групи, що включає водень,  $C_1$ - $C_3$ -алкіл, феніл- $C_1$ - $C_3$ -алкіл, ацил і карбокси- $C_1$ - $C_3$ -алкіл; R являє собою карбоксил;  $R^1$  вибраний із групи, що включає  $C_1$ - $C_3$ -перфторалкіли; атоми циклу А -  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  і  $A^4$  - незалежно друг від друга вибрані з групи, що включає вуглець і азот, за умови, що не менше трьох з атомів  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  і  $A^4$  є атомами вуглецю;  $R^2$  разом із циклом А утворює радикал нафтил або хіноліл; або ізомери або фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Ще більш переважний клас сполук складається з сполук формули I', у котрих Х вибраний із групи, що складається з O, S і  $NR^a$ , де  $R^a$  вибраний із групи, що включає водень, метил, етил, (4-трифторметил)бензил, (4-хлорметил)бензил, (4-метокси)бензил, (4-ціан)бензил і (4-нітро)бензил; R являє собою карбоксил;  $R''$  вибраний із групи, що включає водень і етеніл;  $R^1$  вибраний із групи, що включає трифторметил і пентафторетил; атоми циклу А -  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  і  $A^4$  - незалежно друг від друга вибрані з групи, що включає вуглець і азот, за умови, що не менш трьох з атомів  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  і  $A^4$  є атомами вуглецю; або  $R^2$  разом із циклом А утворює радикал нафтил або хіноліл; або прийнятних солей таких сполук.

Серед сполук формули I є підклас сполук, що представляють значний інтерес, поданих формулою II:



де Х вибраний із групи, що включає O,  $NR^a$  і S;

$R^1$  - нижчий галоїдний алкіл;

$R^3$  вибраний із групи, що включає водень і галоїд;

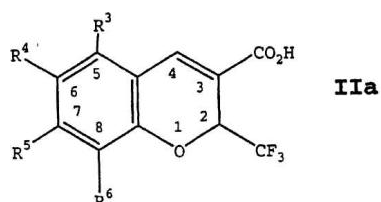
$R^4$  вибраний із групи, що включає водень, галоїд, нижчий алкіл, нижчу галоїдалкоксигрупу, нижчу алкоксигрупу, нижчий аралкілкарбоніл, нижчий діалкіламіносольфоніл, нижчий алкіл аміносольфоніл, нижчий аралкіламіносольфоніл, нижчий гетероаралкіламіносольфоніл і 5- або 6-членний гетероциклісольфоніл, що містить азот,

$R^5$  вибраний із групи, що включає водень, нижчий алкіл, галоїд, нижчу алкоксигрупу й арил; і

R<sup>6</sup> вибраний із групи, що включає водень, галоїд, нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу й арил; або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей цих сполук.

Клас сполук, що представляють особливий інтерес, складається з сполук формули II, у котрих R<sup>2</sup> - трифторметил або пентафторетил; R<sup>3</sup> вибраний із групи, що включає водень, хлор і фтор; R<sup>4</sup> вибраний із групи, що включає водень, хлор, бром, фтор, йод, метил, трет-бутил, трифторметоксигрупу, метоксигрупу, бензилкарбоніл, диметиламіносальфоніл, ізопропіламіносальфоніл, метиламіносальфоніл, бензиламіносальфоніл, фенілетиламіносальфоніл, метилпропіл аміносальфоніл, метилсальфоніл і морфоліносальфоніл; R<sup>5</sup> вибраний із групи, що включає водень, метил, етил, ізопропіл, трет-бутил, хлор, метоксигрупу, діетиламіногрупу і феніл; і R<sup>6</sup> вибраний із групи, що включає водень, хлор, бром, фтор, метил, етил, трет-бутил, метоксигрупу і феніл; або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей цих сполук.

Серед сполук формули I є підклас сполук, що представляють значний інтерес, поданих формулою IIa:



де R<sup>3</sup> вибраний із групи, що включає водень, нижчий алкіл, нижчий гідроксialкіл, нижчу алкоксигрупу і галоїд;

R<sup>4</sup> вибраний із групи, що включає водень, галоїд, нижчий алкіл, нижчу алкілтіогрупу, нижчий галоїдний алкіл, аміногрупу, аміносальфоніл, нижчий алкіл сальфоніл, нижчий алкілсальфоніл, нижчий алкоксialкіл, нижчий алкілкарбоніл, форміл, ціан, нижчу галоїдалкілтіогрупу, заміщений або незаміщений фенілкарбоніл, нижчу галоїдалкоксигрупу, нижчий алкоксигрупу, нижчий аралкілкарбоніл, нижчий діалкіламіносальфоніл, нижчий алкіламіносальфоніл, нижчий аралкіламіносальфоніл, нижчий гетероаралкіл аміносальфоніл, 5- або 6-членний гетероарил, нижчий гідроксialкіл, необов'язково заміщений феніл і 5- або 6-членний гетероциклосальфоніл, що містить азот;

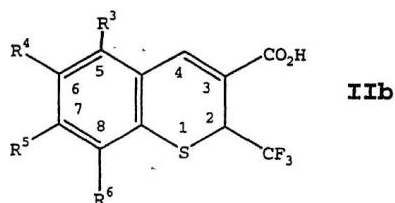
R<sup>5</sup> вибраний із групи, що включає водень, нижчий алкіл, галоїд, нижчий галоїдний алкіл, нижчу алкоксигрупу і феніл; і

R<sup>6</sup> вибраний із групи, що включає водень, галоїд, ціан, гідроксиімінометил, нижчий гідроксialкіл, нижчий алкініл, фенілалкініл, нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, форміл і феніл;

або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей цих сполук.

Клас сполук, що представляють особливий інтерес, складається з сполук формули IIa, у котрих R<sup>3</sup> вибраний із групи, що включає водень і хлор; R<sup>4</sup> вибраний із групи, що включає хлор, метил, трет-бутил, метилтіогрупу, трифторметил, дифторметил, пентафторметил, трифторметилсальфід, трифторметоксигрупу, ціан, заміщений або незаміщений фенілкарбоніл і заміщений або незаміщений феніл; R<sup>5</sup> вибраний із групи, що включає водень, метил, трет-бутил і хлор; R<sup>6</sup> вибраний із групи, що включає водень, хлор, тініл, гідроксиімінометил, заміщений або незаміщений фенілетиніл і заміщений або незаміщений феніл; або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Серед сполук формули I є підклас сполук, що представляють значний інтерес, поданих формулою IIb:



де R<sup>3</sup> вибраний із групи, що включає водень, нижчий алкіл, нижчий гідроксialкіл, нижчу алкоксигрупу і галоїд;

R<sup>4</sup> вибраний із групи, що включає водень, галоїд, нижчий алкіл, нижчу алкілтіогрупу, нижчий галоїдний алкіл, аміногрупу, аміносальфоніл, нижчий алкілсальфоніл, нижчий алкіл сальфоніл, нижчий алкоксialкіл, нижчий алкілкарбоніл, форміл, ціан, нижчу галоїдалкілтіогрупу, заміщений або незаміщений фенілкарбоніл, нижчу галоїдалкоксигрупу, нижчий алкоксигрупу, нижчий аралкілкарбоніл, нижчий діалкіламіносальфоніл, нижчий алкіламіносальфоніл, нижчий аралкіламіносальфоніл, нижчий гетероаралкіламіносальфоніл, 5- або 6-членний гетероарил, нижчий гідроксialкіл, необов'язково заміщений феніл і 5- або 6-членний гетероциклосальфоніл, що містить азот;

R<sup>5</sup> вибраний із групи, що включає водень, нижчий алкіл, галоїд, нижчий галоїдний алкіл, нижчу алкоксигрупу і феніл; і

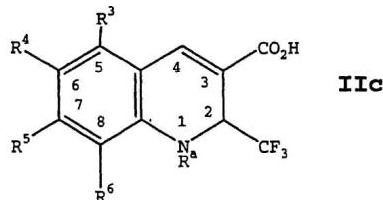
R<sup>6</sup> вибраний із групи, що включає водень, галоїд, ціан, гідроксиімінометил, нижчий гідроксialкіл, нижчий алкініл, фенілалкініл, нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, форміл і феніл;

або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей цих сполук.

Клас сполук, що представляють особливий інтерес, складається з сполук формули IIb, у котрих R<sup>3</sup>

вибраний із групи, що включає водень і хлор; R<sup>4</sup> вибраний із групи, що включає хлор, метил, трет-бутил, метилтіогрупу, трифторметил, дифторметил, пентафторметил, трифторметилсульфід, трифторметоксигрупу, ціан, заміщений або незаміщений фенілкарбоніл і заміщений або незаміщений феніл; R<sup>5</sup> вибраний із групи, що включає водень, метил, трет-бутил і хлор; R<sup>6</sup> вибраний із групи, що включає водень, хлор, тієніл, гідроксиімінометил, заміщений або незаміщений фенілетиніл і заміщений або незаміщений феніл; або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Серед сполук формули I є підклас сполук, що представляють значний інтерес, поданих формулою IIc:



де R<sup>a</sup> вибраний із групи, що включає водень і нижчий аралкіл;

R<sup>3</sup> вибраний із групи, що включає водень, нижчий алкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчу алкоксигрупу і галоїд;

R<sup>4</sup> вибраний із групи, що включає водень, галоїд, нижчий алкіл, нижчу алкілтіогрупу, нижчий галоїдний алкіл, аміногрупу, аміносальфоніл, нижчий алкілсульфоніл, нижчий алкілсульфініл, нижчий алкоксалкіл, нижчий алкілкарбоніл, форміл, ціан, нижчу галоїдалкілтіогрупу, заміщений або незаміщений фенілкарбоніл, нижчу галоїдалкоксигрупу, нижчу алкоксигрупу, нижчий аралкілкарбоніл, нижчий діалкіл аміносальфоніл, нижчий алкіламіносальфоніл, нижчий аралкіл аміносальфоніл, нижчий гетероаралкіламіносальфоніл, 5- або 6-членний гетероарил, нижчий гідроксіалкіл необов'язково заміщений феніл і 5- або 6-членний гетероциклосальфоніл, що містить азот;

R<sup>5</sup> вибраний із групи, що включає водень, нижчий алкіл, галоїд, нижчий галоїдний алкіл, нижчу алкоксигрупу і феніл; і

R<sup>6</sup> вибраний із групи, що включає водень, галоїд, ціан, гідроксиімінометил, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкініл, фенілалкініл, нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, форміл і феніл;

або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей цих сполук.

Клас сполук, що представляють особливий інтерес, складається з сполук формули IIc, у котрих R<sup>3</sup> вибраний із групи, що включає водень і хлор; R<sup>4</sup> вибраний із групи, що включає хлор, метил, трет-бутил, метилтіогрупу, трифторметил, дифторметил, пентафторметил, трифторметилсульфід, трифторметоксигрупу, ціан, заміщений або незаміщений фенілкарбоніл і заміщений або незаміщений феніл; R<sup>5</sup> вибраний із групи, що включає водень, метил, трет-бутил і хлор; R<sup>6</sup> вибраний із групи, що включає водень, хлор, тієніл, гідроксиімінометил, заміщений або незаміщений фенілетиніл і заміщений або незаміщений феніл; або ізомерів або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.

Сімейство конкретних сполук формули I, що представляють особливий інтерес, складається з нижчеперелічених сполук і їх фармацевтично прийнятних солей:

- (1) 6-хлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (2) 7-етил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (3) 7-метил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (4) 2,7-біс(трифторметил)-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (5) 7-бром-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (6) 6-хлор-7-метил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (7) 8-(1-метилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (8) 6-хлор-7-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (9) 6-хлор-8-(1-метилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (10) 2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (11) 8-етокси-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (12) 7-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (13) 6-бром-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (14) 8-хлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (15) 8-бром-6-хлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (16) 6-трифторметокси-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (17) 8-фтор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (18) 5,7-дихлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (19) 7,8-дихлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (20) 7-ізопропілокси-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (21) 8-феніл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (22) 7,8-диметил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (23) 6,8-біс(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (24) 7-хлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (25) 7-(1-метилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (26) 7-феніл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (27) 6-хлор-7-етил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;

- [illegible]

- [illegible]

- (161) 6-хлор-1-[(4-ціанфеніл)метил]-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;
- (162) 6-хлор-1,2-дигідро-1-[(4-нітрофеніл)метил]-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;
- (163) 6-хлор-1,2-дигідро-1-етил-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;
- (164) 6-хлор-2-трифторметил-1,2-дигідро[1,8]нафтиридин-3-карбонова кислота;
- (165) 2-трифторметил-2Н-нафто[1,2-b]піран-3-карбонова кислота;
- (166) 2-трифторметил-3Н-нафто[1,2-b]піран-3-карбонова кислота;
- (167) 2-трифторметил-2Н-нафто[2,3-b]піран-3-карбонова кислота;
- (168) 5-гідроксиметил-8-метил-2-трифторметил-2Н-пірано[2,3-с]піридин-3-карбонова кислота;
- (169) 6-трифторметил-6Н-1,3-діоксол[4,5-г][1]бензопіран-7-карбонова кислота; і
- (170) 3-трифторметил-3Н-бензофу[3,2-г][1]бензопіран-2-карбонова кислота.

Сімейство конкретних сполук формул I і I', що представляють особливий інтерес, складається з таких сполук:

- (1) (S)-6-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (2) (S)-7-етил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (3) (S)-7-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (4) (S)-2,7-біс(трифторметил)-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (5) (S)-7-бром-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (6) (S)-6-хлор-7-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (7) (S)-8-(1-метилетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (8) (S)-6-хлор-7-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (9) (S)-6-хлор-8-(1-метилетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (10) (S)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (11) (S)-8-етокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (12) (S)-7-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (13) (S)-6-бром-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (14) (S)-8-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (15) (S)-8-бром-6-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (16) (S)-6-трифторметокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (17) (S)-8-фтор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (18) (S)-5,7-дихлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (19) (S)-7,8-дихлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (20) (S)-7-ізопропілокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (21) (S)-8-феніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (22) (S)-7,8-диметил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (23) (S)-6,8-біс(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (24) (S)-7-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (25) (S)-7-(1-метилетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (26) (S)-7-феніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (27) (S)-6-хлор-7-етил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (28) (S)-8-етил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (29) (S)-6-хлор-8-етил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (30) (S)-6-хлор-7-феніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (31) (S)-6,7-дихлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (32) 6,8-дихлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (33) (S)-6,8-дибром-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (34) (S)-6,8-диметокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (35) (S)-6-нітро-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (36) (S)-6-аміно-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (37) (S)-етил-6-аміно-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат;
- (38) (S)-6-хлор-8-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (39) (S)-8-хлор-6-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (40) (S)-8-хлор-6-метокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (41) (S)-6,8-дифтор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (42) (S)-6-бром-8-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (43) (S)-8-бром-6-фтор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (44) (S)-8-бром-6-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (45) (S)-8-бром-5-фтор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (46) (S)-6-хлор-8-фтор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (47) (S)-6-бром-8-метокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (48) (S)-7-(N,N-диетиламіно)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (49) (S)-6-[(фенілметил)аміносультфоніл]-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (50) (S)-6-[(диметиламіно)сультфоніл]-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (51) (S)-6-аміносультфоніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (52) (S)-6-(метиламіно)сультфоніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (53) (S)-6-[(4-морфоліно)сультфоніл]-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (54) (S)-6-[(1,1-диметилетил)аміносультфоніл]-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;
- (55) (S)-6-[(2-метилпропіл)аміносультфоніл]-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота;

- [illegible]

- (122) (S)-6-(4-фторфеніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (123) (S)-6-феніл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (124) (S)-8-хлор-6-фтор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (125) (S)-6,8-дйод-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (126) (S)-6-(5-хлор-2-тієніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (127) (S)-6-(2-тієніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (128) (S)-6-(4-хлорфеніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (129) (S)-6-(4-бромфеніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (130) (S)-6-етиніл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (131) (S)-6-метил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (132) (S)-6-хлор-8-(4-метоксифеніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (133) (S)-6-хлор-2-трифторметил-4-етеніл-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (134) (S)-6-хлор-2-трифторметил-4-феніл-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (135) (S)-6-хлор-4-(2-тієніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (136) (S)-6-(2,2,2-трифтор-1-гідроксїетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (137) (S)-6-метил-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота;  
 (138) (S)-6,8-диметил-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота;  
 (139) (S)-6-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота;  
 (140) (S)-7-метил-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота;  
 (141) (S)-6,7-диметил-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота;  
 (142) (S)-8-метил-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота;  
 (143) (S)-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота;  
 (144) (S)-6-хлор-7-метил-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота;  
 (145) (S)-7-хлор-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота;  
 (146) (S)-6,7-дихлор-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота;  
 (147) (S)-2-трифторметил-6-[(трифторметил)тіо]-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота;  
 (148) (S)-6,8-дихлор-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота;  
 (149) (S)-6-хлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (150) (S)-6,8-дихлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (151) (S)-6,7-дифтор-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (152) (S)-6-йод-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (153) (S)-6-бром-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (154) (S)-1,2-дигідро-6-трифторметоксї-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (155) (S)-6-трифторметил-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (156) (S)-6-ціан-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (157) (S)-6-хлор-1,2-дигідро-1-метил-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (158) (S)-6-хлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-1-[[4-(трифторметил)феніл]метил]-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (159) (S)-6-хлор-1-[[4-хлорфеніл]метил]-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (160) (S)-6-хлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-1-[[4-(метокси)феніл]метил]-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (161) (S)-6-хлор-1-[[4-ціанфеніл]метил]-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (162) (S)-6-хлор-1,2-дигідро-1-[[4-нітрофеніл]метил]-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (163) (S)-6-хлор-1,2-дигідро-1-етил-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота;  
 (164) (S)-6-хлор-2-трифторметил-1,2-дигідро[1,8]нафтиридин-3-карбонова кислота;  
 (165) (S)-2-трифторметил-2H-нафто[1,2-b]піран-3-карбонова кислота;  
 (166) (S)-2-трифторметил-3H-нафто[1,2-b]піран-3-карбонова кислота;  
 (167) (S)-2-трифторметил-2H-нафто[2,3-b]піран-3-карбонова кислота; i  
 (168) (S)-5-гідроксїметил-8-метил-2-трифторметил-2H-пірано[2,3-c]піридин-3-карбонова кислота.

Термін "водень" означає одиночний водневий атом(H). Цей атом водню може бути з'єднаний, наприклад, з атомом кисню, створюючи радикал гідроксилу, або два водневих атоми можуть бути приєднані до атома вуглецю, створюючи радикал метилен(-CH<sub>2</sub>). Термін "алкіл", ужитий самий по собі або в поєднанні з іншими термінами, наприклад, "галоїдний алкіл", "алкілсульфоніл", охоплює радикали лінійної або розгалуженої будови, що містять від 1 атому до приблизно 20 атомів вуглецю або, переважно, від 1 атому до приблизно 12 атомів вуглецю. Більш переважними алкільними радикалами є "нижчі алкільні" радикали, що містять від 1 атому до приблизно 6 вуглецевих атомів. Прикладами таких радикалів є метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізоаміл, гексил і т. п. Найбільш переважними є нижчі алкільні радикали, що містять від 1 атому до 3 вуглецевих атомів. Термін "алкеніл" охоплює радикали лінійної або розгалуженої будови, що включають принаймні один подвійний зв'язок вуглець-вуглець і що містять від 2 атомів до приблизно 20 вуглецевих атомів, переважно від 2 атомів до приблизно 12 вуглецевих атомів. Більш переважними алкенільними радикалами є "нижчі алкенільні" радикали, що містять від 2 атомів до приблизно 6 вуглецевих атомів. Прикладами алкенільних радикалів є етеніл, пропеніл, алліл, бутеніл і 4-метилбутеніл. Термін "алкініл" охоплює радикали лінійної або розгалуженої будови, що містять від 2 атомів до приблизно 20 вуглецевих атомів, переважно від 2 атомів до приблизно 12 вуглецевих атомів. Більш переважними алкінільними радикалами є "нижчі алкінільні" радикали, що містять від 2 атомів до приблизно 10 вуглецевих атомів. Найбільше переважними є нижчі алкінільні радикали, що містять від 2 атомів до приблизно 6 вуглецевих атомів. Прикладами таких радикалів є пропаргіл, бутиніл і т. п. Терміни "алкеніл" і "нижчий алкеніл" охоплюють радикали, що мають



"цис"- і "транс"-орієнтацію або, інакше, "Е" і "Z" орієнтацію. Термін "галоїд" означає галоїди, наприклад, фтор, хлор, бром або йод. Термін "галоїдний алкіл" охоплює радикали, у яких при однім або декількох вуглецевих атомах алкілу є замісниками галоїди, що відповідають вищенаведеному визначенню. Зокрема, цей термін охоплюють моногалоїдні, дигалоїдні і полігалоїдні алкіли. Моногалоїдний алкіл, наприклад, може містити в радикалі один атом йоду, бром, хлору або фтору. Дигалоїдні і полігалоїдні алкіли можуть містити два або більш атоми того самого галоїду або сполучення різноманітних галоїдних радикалів. Термін "нижчі галоїдні алкіли" охоплює радикали, що містять від 1 атому до 6 вуглецевих атомів. Прикладами галоїдних алкілів є фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторетил, гептафторпропіл, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторетил, дифторпропіл, дихлоретил і дихлорпропіл. Термін "перфторалкіл" охоплює алкіли, у яких всі атоми водню замінені атомами фтору. Прикладами їх є трифторметил і пентафторетил. Термін "гідроксіалкіл" охоплює алкільні радикали лінійної або розгалуженої будови, що містять від 1 атому до приблизно 10 вуглецевих атомів, будь-який із котрих може мати як замісника один або декілька гідроксильних радикалів. Більш переважними є "нижчі гідроксіалкільні" радикали, що містять від 1 атому до 6 вуглецевих атомів і один або декілька гідроксильних радикалів. Прикладами таких радикалів є гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл, гідроксибутил і гідроксигексил. Термін "ціаналкіл" охоплює алкільні радикали лінійної або розгалуженої будови, що містять від 1 атому до приблизно 10 вуглецевих атомів, будь-який із котрих може мати як замісника радикал ціан. Більш переважними є "нижчі ціаноалкільні" радикали, що містять від 1 атому до 6 вуглецевих атомів і один ціан. Прикладом такого радикала є ціанметил. Термін "алкокси(група)" охоплює радикали лінійної або розгалуженої будови, що містять оксигрупи, кожний із яких має в алкілній частині від 1 атому до приблизно 10 вуглецевих атомів. Більш переважними алкоксильними радикалами є "нижчі алкоксигрупи", що містять від 1 атому до 6 вуглецевих атомів. Прикладами таких радикалів є метокси-, етокси-, пропокси-, бutoкси- і трет-бутоксигрупи. Алкоксильні радикали можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену, наприклад, фтору, хлору або бром, при цьому утворюються галоїдалкоксигрупи. Прикладами таких радикалів є фторметокси-, хлорметокси-, трифторетокси-, трифторетокси-, фторетокси- і фторпропоксигрупи. Термін "арил", ужитий самий по собі або в поєднанні, означає карбоциклічну ароматичну систему, що містить одне або два кільця, у котрій зазначені кільця можуть бути з'єднані між собою проміжними зв'язками або конденсовані. Термін "арил" охоплює ароматичні радикали, наприклад, феніл, нафтил, тетрагідронафтил, індан і біфеніл. Зазначена "арильна група" може мати від 1 до 3 замісників, наприклад, нижчих алкілів, гідроксилів, галоїдів, галоїдних алкілів, нітрогруп, ціанів, алкоксигруп і нижчих алкіламінів. Термін "гетероциклі" охоплює насичені, частково ненасичені і ненасичені циклічні(кільцеобразні) радикали, що містять гетероатоми, причому останні можуть бути вибрані з групи, що складається з азоту, сірки і кисню. Прикладами насичених гетероциклілів є насичені гетеромоноциклічні групи, що містять від 3 до 6 членів і що включають від 1 атому до 4 атомів азоту(наприклад, піролідиніл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл); насичені гетеромоноциклічні групи, що містять від 3 до 6 членів і що включають від 1 атому до 2 атомів кисню і від 1 атому до 3 атомів азоту(наприклад, морфолініл); насичені гетеромоноциклічні групи, що містять від 3 до 6 членів і включають від 1 атому до 2 атомів сірки і від 1 атому до 3 атомів азоту(наприклад, тіазолідиніл). Прикладами частково ненасичених гетероциклілів є дигідротіофен, дигідропіран, дигідрофуран і дигідротіазол. Приклади ненасичених гетероциклілів, називаних також "гетероарилами", включають ненасичені гетеромоноциклічні групи, що містять 5 членів або 6 членів і що включають від 1 атому до 4 атомів азоту, наприклад, піроліл, піролініл, імідазоліл, піразоліл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, піримідил, піразиніл, піридазиніл, триазолілі(наприклад, 4Н-1,2,4-триазоліл, 1Н-1,2,3-триазоліл, 2Н-1,2,3-триазоліл); ненасичені конденсовані гетероциклічні групи, що містять від 1 атому до 5 атомів азоту, наприклад, індоліл, ізоіндоліл, індолізиніл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, індазоліл, бензотриазоліл, тетразолпіридазинілі(наприклад, тетразол[1,5-*b*] піридазиніл); ненасичені гетеромоноциклічні групи, що містять від 3 членів до 6 членів і що включають один атом кисню, наприклад, піраніл, 2-фурил, 3-фурил і т. п.; ненасичені гетеромоноциклічні групи, що містять 5 або 6 членів і що включають один атом сірки, наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл і т. п.; ненасичені гетеромоноциклічні групи, що містять 5 членів або 6 членів і що включають 1 атом або 2 атома кисню і від 1 атому до 3 атомів азоту, наприклад, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазолілі(наприклад, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл); ненасичені конденсовані гетероциклічні групи, що містять 1 атом або 2 атома кисню і від 1 атому до 3 атомів азоту(наприклад, бензоксазоліл, бензоксадіазоліл); ненасичені гетеромоноциклічні групи, що містять 5 або 6 членів і що включають 1 атом або 2 атома сірки і від 1 атому до 3 атомів азоту, наприклад, тіазоліл, тіадіазоліл(наприклад, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл); ненасичені конденсовані гетероциклічні групи, що містять 1 атом або 2 атома сірки і від 1 атома до 3 атомів азоту(наприклад, бензтіазоліл, бензтіадіазоліл) і інші. Цей термін охоплює також радикали, у яких гетероциклілі конденсовані з арилами. Прикладами таких конденсованих біциклічних радикалів є бензофуран, бензотіофен і інші. Згадані "гетероциклілі" можуть нести від 1 до 3 замісників, наприклад, нижчих алкілів, гідроксилів, оксогруп, аміногруп і нижчих алкіл аміногруп. Переважні гетероциклічні радикали включають конденсовані або неконденсовані радикали з числом членів від 5 до 10. Більш переважними прикладами гетероарильних радикалів є бензофурил, 2,3-дигідробензофурил, бензотієніл, індоліл, дигідріндоліл, хроманіл, бензопіран, тіохроманіл, бензотіопіран, бензодіоксоліл, бензодіоксаніл, піридил, тієніл, тіазоліл, оксазоліл, фурил і піразиніл. Термін "сульфоніл", ужитий самий по собі або в поєднанні з іншими термінами(наприклад, алкілсульфоніл), означає двовалентний радикал  $-SO_2-$ . Термін "алкілсульфоніл" охоплює алкільні радикали, приєднані до сульфонільної групи, де алкіл відповідає вищенаведеному визначенню. Більш переважними алкілсульфонілами є "нижчі алкілсульфоніли", що містять від 1 до 6

вуглецевих атомів. Прикладами таких нижчих алкілсульфонілів є метилсульфоніл, етилсульфоніл і пропілсульфоніл. Термін "галоїдалкілсульфоніл" охоплює галоїдалкільні радикали, що відповідають вищенаведеному визначенню, приєднані до сульфонільної групи. Більш переважними є "нижчі галоїдалкілсульфоніли", що містять від 1 атому до 6 атомів вуглецю. Прикладом такого нижчого галоїдалкілсульфонілу є трифторметилсульфоніл. Термін "арилалкілсульфоніл" охоплює арильні радикали відповідно до вищенаведеного визначення, приєднані до алкілсульфонільного радикалу. Прикладами таких радикалів є бензилсульфоніл і фенілетилсульфоніл. Терміни "сульфаміл", "аміносульфоніл" і "сульфонамідил", ужиті самостійно або в поєднаннях, наприклад, "N-алкіламіносульфоніл", "N-ариламіносульфоніл", "N,N-діалкіламіносульфоніл" і "N-алкіл-N-ариламіносульфоніл", означають сульфонільний радикал, заміщений аміним радикалом з утворенням сульфамідної групи ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ). Термін "алкіламіносульфоніл" охоплює терміни "N-алкіламіносульфоніл" і "N,N-діалкіламіносульфоніл", де сульфамільний радикал заміщений відповідно одним або двома алкілами. Більш переважними алкіламіносульфонілами є "нижчі алкіламіносульфоніли", що містять від 1 атому до 6 атомів вуглецю. Прикладами таких нижчих алкіламіносульфонілів є N-метиламіносульфоніл, N-етиламіносульфоніл і N-метил-N-етиламіносульфоніл. Терміни "N-ариламіносульфоніл" і "N-алкіл-N-ариламіносульфоніл" означають сульфамільний радикал, заміщений відповідно одним арилом або одним алкілом і одним арилом. Більш переважними N-алкіл-N-ариламіносульфонілами є "нижчі N-алкіл-N-ариламіносульфоніли", що містять алкільні радикали з числом атомів вуглецю від 1 до 6. Прикладами таких нижчих N-алкіл-N-ариламіносульфонілів є N-метил-N-феніламіносульфоніл і N-етил-N-ариламіносульфоніл. Прикладом N-ариламіносульфонілу є N-феніламіносульфоніл. Термін "арилалкіламіносульфоніл" охоплює аралкільні радикали відповідно до вищенаведеного визначення, приєднані до аміносульфонільної групи. Термін "гетероцикліламіносульфоніл" охоплює гетероцикліли відповідно до вищенаведеного визначення, приєднані до аміносульфонільної групи. Терміни "карбокси(група)" або "карбоксил", ужиті самі по собі або в поєднаннях з іншими термінами, наприклад, "карбоксіалкіл", означають групу  $-\text{CO}_2\text{H}$ . Термін "карбоксіалкіл" охоплює групи, що містять карбоксил відповідно до вищенаведеного визначення, приєднані до алкільного радикала. Термін "карбоніл", ужитий самий по собі або в поєднанні з іншими термінами, наприклад, "алкілкарбоніл", означає групу  $-(\text{C}=\text{O})-$ . Термін "ацил" означає радикал, що утворюється як залишок після відщиплення гідроксилу від органічної кислоти. Прикладами ацильних радикалів є алканойли й ароїли. Прикладами нижчих алканойлів є форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, валерил, ізовалерил, півалоїл, гексаноїл, трифторацетил. Термін "ароїл" охоплює арильні радикали, що містять карбоніл відповідно до вищенаведеного визначення. Прикладами ароїлів є бензоїл, нафтоїл і т. п., причому арил у згаданому ароїлі може бути додатково заміщений. Термін "алкілкарбоніл" охоплює радикали, що містять карбонільний радикал, заміщений алкілом. Більш переважними алкілкарбонільними радикалами є "нижчі алкілкарбоніли", що містять від 1 атому до 6 атомів вуглецю. Прикладами таких радикалів є метилкарбоніл і етилкарбоніл. Термін "галоїдалкілкарбоніл" охоплює радикали, що містять карбонільну групу, заміщену галоїдалкілом. Більш переважними галоїдалкілкарбонільними радикалами є "нижчі галоїдалкілкарбоніли", що містять від 1 до 6 вуглецевих атомів. Прикладом такого радикала є трифторметилкарбоніл. Термін "арилкарбоніл" охоплює радикали, що містять карбонільну групу, заміщену арилом. Більш переважні арилкарбоніли включають фенілкарбоніл. Термін "гетероарилкарбоніл" охоплює радикали, що містять карбонільну групу, заміщену гетероарилом. Термін "арилалкілкарбоніл" охоплює радикали, що містять карбонільну групу, заміщену арилалкільним радикалом. Більш переважні арилкарбоніли включають бензилкарбоніл. Термін "гетероарилалкілкарбоніл" охоплює радикали, що містять карбонільну групу, заміщену гетероарилалкілом. Термін "алкоксикарбоніл" означає радикал, що містить алкоксигрупу відповідно до вищенаведеного визначення, приєднану до карбонілу через атом кисню. Переважні "нижчі алкоксикарбоніли" містять алкоксигрупи з числом вуглецевих атомів від 1 до 6. Прикладами таких "нижчих алкоксикарбонільних" складноєфірних радикалів є заміщені або незаміщені метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл і гексиксикарбоніл. Термін "амінокарбоніл", ужитий самий по собі або в поєднанні з іншими термінами, наприклад, "амінокарбоніалкіл", "N-алкіламінокарбоніл", "N-ариламінокарбоніл", "N,N-діалкіламінокарбоніл", "N-алкіл-N-ариламінокарбоніл", "N-алкіл-N-гідроксіамінокарбоніл" і "N-алкіл-N-гідроксіамінокарбоніалкіл", означає амідну групу формули  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ . Терміни "N-алкіламінокарбоніл" і "N,N-діалкіламінокарбоніл" означають амінокарбоніл, заміщений відповідно одним або двома алкільними радикалами. Більш переважними є "нижчі алкіламінокарбоніли", що містять приєднані до амінокарбонілу нижчі алкіли відповідно до вищенаведеного визначення. Терміни "N-ариламінокарбоніл" і "N-алкіл-N-ариламінокарбоніл" означають амінокарбонільні радикали, заміщені відповідно одним арильним радикалом або одним алкільним і одним арильним радикалами. Термін "N-циклоалкіламінокарбоніл" означає амінокарбоніл, заміщений принаймні одним циклоалкілом. Більш переважними є "нижчі циклоалкіламінокарбоніли", що містять приєднані до амінокарбонілу нижчий циклоалкіл із числом вуглецевих атомів від 3 до 7. Термін "аміноалкіл" охоплює алкіли, заміщені аміногрупами. Термін "алкіламіноалкіл" охоплює аміноалкіли, у яких атом азоту заміщений алкілом. Термін "гетероцикліалкіл" охоплює алкіли, заміщені гетероциклічними радикалами. Більш переважними гетероцикліалкілами є "5- або 6-членні гетероарилалкіли", що містять від 1 до 6 вуглецевих атомів в алкілі і 5- або 6-членний гетероарильний радикал. До прикладів відносять такі радикали, як піридилметил і тієнілметил. Термін "аралкіл" охоплює арилзаміщені алкіли. Переважними аралкільними радикалами є "нижчі аралкіли", у яких арил приєднаний до алкілу з числом атомів вуглецю від 1 до 6. Прикладами таких радикалів є бензил, дифенілметил і феніл етил. Арильний фрагмент в аралкілі і може бути додатково заміщений галоїдом, алкілом, алкоксигрупою, галоїдним алкілом і галоїд алкоксигрупою. Термін "арилалкеніл" охоплює арилзаміщені алкеніли. Переважними арилалкенільними радикалами є

"нижчі арилалкенілі", у яких арил приєднаний до алкенілу з числом вуглецевих атомів від 2 до 6. Прикладом такого радикала може служити фенілетеніл. Арильний фрагмент в арилалкенілі може бути додатково заміщений галоїдом, алкілом, алкоксигрупою, галоїдним алкілом і галоїдалкоксигрупою. Термін "арилалкінілі" охоплює арилзаміщені алкінілі. Переважними арилалкінільними радикалами є "нижчі арилалкінілі", у яких арил приєднаний до алкінілу з числом вуглецевих атомів від 2 до 6. Прикладом такого радикала може служити фенілетиніл. Арильний фрагмент в арилалкінілі може бути додатково заміщений галоїдом, алкілом, алкоксигрупою, галоїдним алкілом і галоїдалкоксигрупою. Терміни "бензил" і "фенілметил" є взаємозамінними. Термін "алкілтіо(група)" охоплює радикали, які містять алкіл лінійної або розгалуженої будови, що містить від 1 до 10 вуглецевих атомів, приєднаний до двовалентного атома сірки. Прикладом алкілтіогрупи є метилтіогрупа ( $\text{CH}_3\text{S}-$ ). Термін "галоїдалкілтіогрупа" охоплює радикали, що містять галоїдалкіл із числом атомів вуглецю від 1 до 10, приєднаний до двовалентного атома сірки. Прикладом галоїдалкілтіогрупи є трифторметилтіогрупа. Термін "алкілсульфініл" охоплює радикали, які містять алкіл лінійної або розгалуженої будови, що містить від 1 до 10 вуглецевих атомів, приєднаний до двовалентної групи  $-\text{S}(=\text{O})-$ . Термін "арилсульфініл" охоплює радикали, що містять арил, приєднаний до двовалентної групи  $-\text{S}(=\text{O})-$ . Термін "галоїдалкілсульфініл" охоплює радикали, що містять галоїдний алкіл лінійної або розгалуженої будови, що містить від 1 до 10 вуглецевих атомів, приєднаний до двовалентної групи  $-\text{S}(=\text{O})-$ . Терміни "N-алкіламіно-(група)" і "N,N-діалкіл-аміно(група)" означають аміногрупу, заміщену відповідно одним або двома алкільними радикалами. Переважними є "нижчі алкіламіногрупи", що містять один або два алкільних радикали з числом атомів вуглецю від 1 до 6. Переважні нижчі алкіламіногрупи можуть являти собою моно- або діалкіламіногрупи, наприклад, N-метиламіногрупу, N-етиламіногрупу, N,N-диметиламіногрупу, N,N-діетиламіногрупу і т. п. Термін "ариламіно(група)" означає аміногрупу, заміщену одним або двома арильними радикалами, наприклад, N-феніламіногрупу. Ариламіногрупи можуть мати в арильному фрагменті додаткові замісники. Термін "гетероариламіно(група)" означає аміногрупу, заміщену одним або двома гетероарильними радикалами, наприклад, N-тієніламіногрупу. Гетероариламіногрупи можуть мати в гетероарильному фрагменті додаткові замісники. Термін "аралкіламіно(група)" означає аміногрупу, заміщену одним або двома аралкільними радикалами, наприклад, N-бензиламіногрупу. Аралкіламіногрупи можуть мати в арильному фрагменті додаткові замісники. Терміни "N-алкіл-N-ариламіно(група)" і "N-аралкіл-N-алкіламіно(група)" означають аміногрупу, заміщену відповідно одним арильним і одним алкільним радикалами або одним аралкільним і одним арильним радикалами. Термін "арилтіо(група)" охоплює арильні радикали з числом атомів вуглецю від 6 до 10, приєднані до двовалентного атома сірки. Прикладом арилтіогрупи є фенілтіогрупа. Термін "аралкілтіо(група)" охоплює аралкільні радикали відповідно до вищенаведеного визначення, приєднані до двовалентного атома сірки. Прикладом аралкілтіогрупи є бензилтіогрупа. Термін "аралкіл сульфоніл" охоплює аралкільні радикали відповідно до вищенаведеного визначення, приєднані до двовалентної сульфонільної групи. Термін "гетероциклілсульфоніл" охоплює гетероциклілі відповідно до вищенаведеного визначення, приєднані до двовалентної сульфонільної групи. Термін "арилокси(група)" охоплює арильні радикали відповідно до вищенаведеного визначення, приєднані до атома кисню. Прикладом арилоксигрупи є феноксигрупа. Термін "аралкокси(група)" охоплює аралкілі, що містять оксигрупу, приєднані до інших радикалів через кисневий атом. Більш переважними є "нижчі аралкоксигрупи", у яких фенільний радикал приєднаний до нижчої алкоксигрупи відповідно до вищенаведеного визначення.

Даний винахід охоплює фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I у поєднанні з принаймні одним фармацевтично прийнятним носієм, ад'ювантом(допоміжним засобом) або розріджувачем.

Даний винахід пропонує також спосіб лікування розладів, у яких циклооксигеназа-2 є посередником, наприклад, запальних захворювань, що включає введення в організм пацієнта, що страждає таким розладом або схильного до нього, терапевтично активної кількості сполуки формули I.

Сімейство сполук формули I включає також стереоізомерні форми цих сполук. Сполуки відповідно до даного винаходу можуть містити один або декілька асиметричних атомів вуглецю і, отже, можуть існувати у виді оптичних ізомерів, а також у формі рацемічних або нерацемічних сумішей таких ізомерів. Відповідно, деякі сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути присутніми у рацемічних сумішах, які також включені в обсяг винаходу. Оптичні ізомери можна одержати шляхом поділу рацемічних сумішей із застосуванням відомих засобів, наприклад, засобом одержання діастереоізомерних солей шляхом обробки оптично активною основою з наступним поділом суміші діастереоізомерів методом кристалізації і виділенням з отриманих солей оптично активних сполук. Прикладами основ, що можна застосувати для цієї цілі, є бруцин, стрихнін, дегідроабієтіламін, хінін, цинхонідин, ефедрин,  $\alpha$ -метилбензиламін, амфетамін, деоксифедрин, проміжний продукт одержання хлорамфенікола, 2-аміно-1-бутанол і 1-(1-нафтил)етиламін. Іншим засобом поділу оптичних ізомерів є застосування хроматографії з хіральним сорбентом, оптимально підібраним для забезпечення максимального ступеня поділу енантіомерів. Ще один практично можливий спосіб складається в синтезі ковалентних діастереоізомерних молекул. Синтезовані діастереоізомери можна розділити відомими способами, наприклад, хроматографією, дистилляцією, кристалізацією або сублімацією, а потім гідролізувати для одержання енантіомерно чистої сполуки. Оптично активні сполуки формули I можна одержати також, використовуючи оптично активні вихідні матеріали. Ці ізомери можуть мати форму вільних кислот, вільних основ, складних ефірів або солей. Можна застосовувати інші способи поділу оптичних ізомерів, відомі спеціалістам, наприклад, ті, що описані в монографії Жака та ін. (J. Jaques et al., *Enantiomers. Racemates and Resolutions*. John Wiley & Sons, New York(1981)).

У сімейство сполук формул I і I' включені ті їхні форми, у яких кислотні групи захищені амідуюванням.

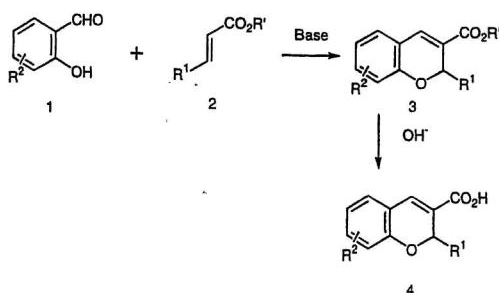
Так, первинні і вторинні аміни можуть реагувати з хромен-3-карбоновими кислотами формул I і I', створюючи амідні, які можуть бути корисні як проліки. Переважно використовувати для цієї цілі гетероциклічні аміни, у тому числі необов'язково заміщені амінотіазоли, необов'язково заміщені аміноізоксазоли і необов'язково заміщені амінопіридини, похідні аніліну, сульфаміди, амінокарбонові кислоти й ін. Крім того, 1-ацилдігідрохіноліни можуть служити проліками для 1Н-дігідрохінолінів.

У сімейство сполук формул I і I' включені також їх фармацевтично прийнятні солі. Термін "фармацевтично прийнятні солі" охоплює звичайно застосовувані солі лужних металів і солі, що утворюються при приєднанні вільних кислот або вільних основ. Природа солі не має істотного значення за умови, що вона фармацевтично прийнятна. Придатні для цілей даного винаходу фармацевтично прийнятні солі, що утворюються при приєднанні кислот до сполук формули I, можуть бути отримані з використанням неорганічних або органічних кислот. Прикладами таких неорганічних кислот є хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, азотна, вугільна, сірчана і фосфорна кислоти. Придатні органічні кислоти можуть бути вибрані з класів аліфатичних, циклоаліфатичних, ароматичних, араліфатичних, гетероциклічних карбонових і сульфонових кислот, прикладами яких є мурашина, оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, глюконова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, глюкуронова, малеїнова, фумарова, піровиноградна, аспарагінова, глутамінова, бензойна, антранілова, мезилова, 4-гідроксибензойна, фенілоцтова, мигдальна, ембонова, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, пантотенова, 2-гідроксietансульфонова, толуолсульфонова, сульфанілова, циклогексиламіноссульфонова, стеаринова,  $\beta$ -гідроксимасляна, саліцилова, галактарова і галактуронова кислоти. Придатні для цілей даного винаходу фармацевтично прийнятні солі, що утворюються при приєднанні основ до сполук формул I або I', включають солі металів, наприклад, алюмінію, кальцію, літію, магнію, калію, натрію і цинку або солі органічних основ, у тому числі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, у тому числі циклічних амінів, наприклад, кофеїну, аргініну, диетиламіну, N-етилпіперидину, гистидину, глюкаміну, ізопропіламіну, лізину, морфоліну, N-етилморфоліну, пиперазину, пиперидину, триетиламіну, триметиламіну. Всі ці солі можуть бути отримані відомими способами з відповідних сполук відповідно до даного винаходу шляхом реакції, наприклад, відповідної кислоти або основи з сполукою формули I або I'.

Загальні методи синтезу

Сполуки відповідно до даного винаходу можна синтезувати по нижченаведених методиках, поданим на Схемах 1-15, у яких припускається, що, за винятком спеціально обумовлених випадків, замісники  $R^1$ - $R^6$  відповідають визначенням, даним вище при описі формул I-II.

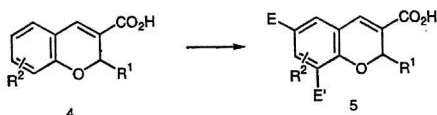
Схема 1



Base — основа

Схема 1 ілюструє загальний спосіб одержання широкої розмаїтості заміщених похідних 3 і 4 2Н-1-бензопірана. На стадії 1 відповідне похідне 1 орто-оксидензальдегіда (саліцилового альдегіда) конденсують із похідним акрилату 2 в присутності основи, наприклад, карбонату калію, у розчиннику, наприклад, диметилформаміді, для одержання складного ефіру 3 2Н-1-бензопірана. Альтернативне поєднання основи і розчинника для цієї конденсації включає органічну основу, наприклад, триетиламін, і диметилсульфоксид як розчинник. На стадії 2 складний ефір гідролізують для одержання відповідної кислоти, наприклад, шляхом обробки водним розчином основи (гідроксиду натрію) у придатному розчиннику, наприклад, в етанолі, з одержанням після підкислювання заміщеної 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти 4.

Схема 2



E, E' = галоген, ацил, сульфоніл

Схема 2 ілюструє загальний спосіб введення функціональних груп у 2Н-1-бензопірани. Обробка 2Н-1-бензопіранкарбонової кислоти 4 або її складного ефіру 3 електрофільним агентом дає заміщений у положенні 6 2Н-1-бензопіран 5. Існує широка розмаїтість електрофільних агентів, що селективно реагують із 2Н-1-бензопіранами 4 у положенні 6, створюючи нові аналоги з високим виходом. Електрофільні

реагенти типу галоїдів (наприклад, хлор або бром) дають 6-галоїдопохідні. Хлорсульфонова кислота реагує з утворенням у положенні 6 сульфохлорида, що може бути перетворений у сульфамід або сульфон. Ацилювання 4 по Фріделю-Крафтсу дає 6-ацильовані 2Н-1-бензопірани з гарними, а іноді з відмінними виходами. Для проведення селективних реакцій із цими 2Н-1-бензопіранами можна використовувати аналогічним чином велику кількість інших електрофільних сполук. Заміщений у положенні 6 2Н-1-бензопіран може реагувати з електрофільним реагентом у положенні 8, для цього застосовують способи, аналогічні описаним для електрофільного заміщення в положенні 6. При цьому одержують 2Н-1-бензопірани, заміщені в обох положеннях 6 і 8.

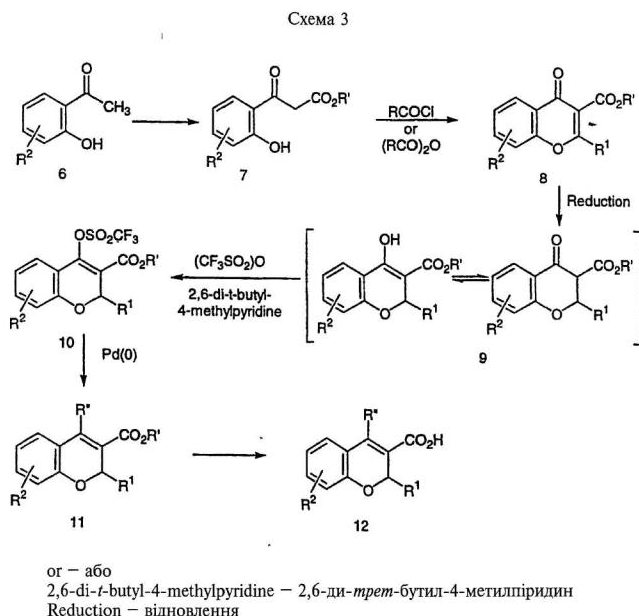


Схема 3 ілюструє другий загальний метод синтезу заміщених 2Н-1-бензопіран-3-карбонових кислот, що дозволяє вводити замісники в положення 4 2Н-1-бензопірана. У цьому випадку наявний у продажі або спеціально синтезований орто-гідроксіацетофенон 6 оброблюють двома або більш еквівалентами сильної основи, наприклад, біс(триметилсиліл)аміду літію, у розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані (ТГФ), із наступним реагуванням із діетилкарбонатом для одержання складного бета-кетоефіру 7. Складний ефір 7 конденсують при нагріванні з хлорангідридом або ангідридом кислоти в присутності основи, наприклад, карбонату калію, у розчиннику, наприклад, у толуолі, одержуючи 4-оксо-4Н-1-бензопіран 8. Відновлення олефіну можна здійснити з застосуванням різноманітних агентів, у тому числі боргідриду натрію (NaBH<sub>4</sub>), у сумішевому розчиннику, наприклад, у суміші етанолу з тетрагідрофураном (ТГФ), або використовуючи триетилсилан у розчиннику типу, наприклад, трифтороцтової кислоти, або каталітично з застосуванням паладію на активному вугіллі і газоподібному водні в розчиннику типу етанолу, у такий спосіб одержують новий складний бета-кетоефір 9 (на схемі показані Ацилювання кето-енолату по кисню в присутності основи, наприклад, 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпіридину, ацилюючого агента, наприклад, ангідрида трифторметансульфоїкислоти, у середовищі розчинника, наприклад, хлористого метилена, дає енол-трифлат(трифторметансульфонат) 10. Трифлат 10 можна відновити різноманітними способами, наприклад, дією гідриду три-*n*-бутилолова, хлорида літію і каталізатора на основі паладію(0), наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) у розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані, отримавши в такий спосіб складний ефір 11 2Н-1-бензопіран-карбонової кислоти, у котрому R" — водень. Складний ефір 11 можна омилити, використовуючи основу, наприклад, 2,5N розчин гідроксиду натрію в сумішевому розчиннику, наприклад, суміші тетрагідрофуран-етанол-вода(7:2:1), і одержати необхідну заміщену 2Н-1-бензопіран-3-карбонову кислоту.

Для уведення вуглеводневого фрагмента R" можна обробити трифлат 10 реагентами, відомими як здатні до "перехресного сполучення", наприклад, трибутилетеніоловом, хлоридом літію і каталізатором на основі паладію(0), наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) у розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані, отримавши в такий спосіб складний ефір 11 2Н-1-бензопіран-, у котрому R" представляє собою винільне угруповання. Складний ефір 11 можна омилити, використовуючи основу, наприклад, 2,5N розчин гідроксиду натрію в сумішевому розчиннику, наприклад, суміші тетрагідрофуран-етанол-вода(7:2:1), і одержати необхідну 4-вініл-2Н-1-бензопіран-3-карбонову кислоту(12, де R" - група CH<sub>2</sub>CH-). Подібним же способом трифлат 10 можна в аналогічних умовах перетворити дією три-*n*-бутилфенілолова в 2Н-1-бензопіран, де R" представляє собою феніл, і гідролізом складного ефіру перетворити останній у карбонову кислоту 12, де R" - феніл. Застосовуючи той же принцип, можна вводити в якості замісника R" заміщені олефіни, заміщені ароматичні фрагменти, заміщені гетероарили, ацетилени і заміщені ацетилени.

Схема 4

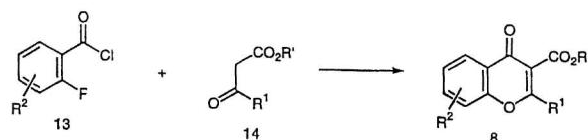
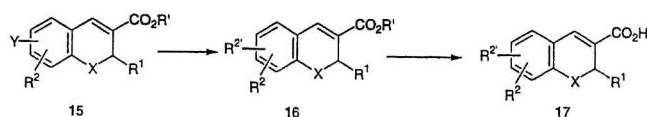


Схема 4 ілюструє альтернативний загальний метод синтезу 4-оксо-4Н-1-бензопірана 8. Обробка орто-фторбензоїлхлориду відповідним заміщеним складним бета-кетоефіром 14 в присутності основи, наприклад, карбонату калію, у розчиннику, наприклад, у толуолі, дає 4-оксо-4Н-1-бензопіран 8. Останній можна перетворити в 2Н-1-бензопіран 12 способом, описаним у Схемі 3.

Схема 5



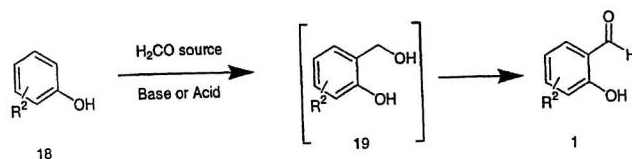
Y=Br, I, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>

Схема 5 представляє загальний метод уведення замісника в ароматичний цикл 2Н-1-бензопірана. Це заміщення можна здійснити через паладійорганічні сполуки, застосовуючи спосіб "перехресного сполучення" із використанням каталізатора на основі паладію(0) для сполучення бензопірана 15 у положенні Y, де Y — йодид, бромід або трифлат, з ацетиленом, олефіном, нітрилом або арилом. Заміщені ацетиленові фрагменти можна ввести, використовуючи арилборні кислоти або їхні складні ефіри; нітрили можна ввести, використовуючи ціанід цинку(II). Отриманий складний ефір 16 можна перетворити в карбонову кислоту 17 по способу, описаному в Схемі 1.

Інший спосіб заміщення арильного фрагмента бензопірана 15 складається в перетворенні замісника Y (де Y - йодид або бромід) у перфторалкільну групу. Прикладом застосування такого способу є перетворення 15 (де Y - йодид) у 16 (де R<sup>2</sup> - пентафторетил) із використанням пентафторпропіоната калію і йодистої міді(I) у гексаметилфосфораміді (ГМФА). Отриманий складний ефір 16 можна перетворити в карбонову кислоту 17 по способу, описаному в Схемі 1.

Аналогічний спосіб забезпечує заміщення ароматичного циклу в дигідрохінолін-3-карбоксилатах. Воно може бути виконане шляхом сполучення паладійорганічних сполук з арилйодідами, арилбромідами або арилтрифлатами і різноманітними реагентами сполучення [див. R.F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press 1985]. Використовуючи в цій реакції відповідний паладієвий каталізатор, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)-паладій(0), можна одержати дизаміщені алкіни, застосовуючи алкіни в якості агентів сполучення; фенілборні кислоти дають сполуки біфенілу, а ціаніди — ціанарили. Для селективного проведення реакції з заміщеними дигідрохінолін-3-карбоксилатами можна аналогічним способом застосовувати велике число інших паладієвих каталізаторів і агентів сполучення.

Схема 6



source — джерело

Base or acid — основа або кислота

Схема 6 ілюструє в загальному виді спосіб перетворення наявних у продажі або спеціально синтезованих заміщених фенолів у заміщені саліцилові альдегіди. Декілька різноманітних методів, у яких використовується формальдегід або хімічно еквівалентний йому реагент, докладніше описані нижче.

Реакція відповідного заміщеного фенолу 18 в основному середовищі з формальдегідом (або його хімічним еквівалентом) дає заміщений саліциловий альдегід 1. Проміжний продукт - орто-гідроксиметилфенол 19 - при відповідних умовах реакції можна окислити до саліцилальдегіду 1 *in situ*. Як основу звичайно використовують етилмагнійбромід або метилат магнію (один еквівалент), як розчинник — толуол, як джерело формальдегіду - параформальдегід (два еквіваленти або більше), а також гексаметилфосфорамід (ГМФА) або N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін (ТМЕДА) [див. Casiraghi et al., J. C. S. Perkin I, 1978, 318-321].

Як альтернативу можна вводити в реакцію з формальдегідом відповідний заміщений фенол 18 у водному основному середовищі, одержуючи заміщений орто-гідроксибензиловий спирт 19 (див.: а) J. Leroy and C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.* 40, 23-32 (1988); б) A. A. Moshfegh et al., *Helv. Chim. Acta* 65, 1229-

1332(1982)). Як основи звичайно застосовують водні розчини гідроксиду калію або гідроксиду натрію. Джерелом формальдегіду звичайно служить формалін(38%-ний водний розчин формальдегіду). Отриманий орто-гідроксибензиловий спирт можна перетворити в саліциловий альдегід 1 дією окислювача, наприклад, діоксиду марганцю(IV), у розчиннику, наприклад, хлористому метилені або хлороформі [див. R. - G. Xie et al., Synthetic Commun. 24, 53-58(1994)].

Відповідний заміщений фенол 18 можна обробити в кислому середовищі гексаметилентетраміном(ГМТА) і одержати таким способом саліциловий альдегід 1 [реакція Даффа; див. Y. Suzuki and H. Takahashi, Chem. Pharm. Bull. 31, 1751-1753(1983)]. При проведенні цієї реакції звичайно використовують такі кислоти, як оцтова, борна, метансульфонова або трифторметансульфонова. Джерелом формальдегіду є звичайно гексаметилентетрамін.

Схема 7

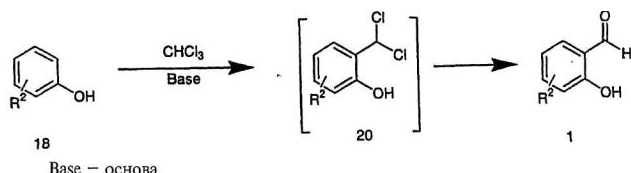


Схема 7 представляє реакцію Раймера-Тімана, при якій наявний у продажу або спеціально синтезований відповідний заміщений фенол 18 реагує в основному середовищі з хлороформом, створюючи заміщений саліциловий альдегід 1 [див. Cragoe E. J., Schultz E. M., патент США №3794734, 1974].

Схема 8

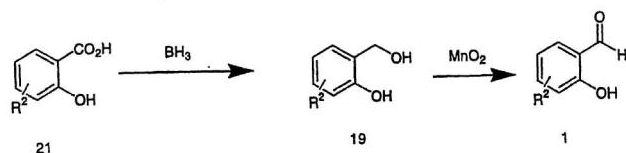
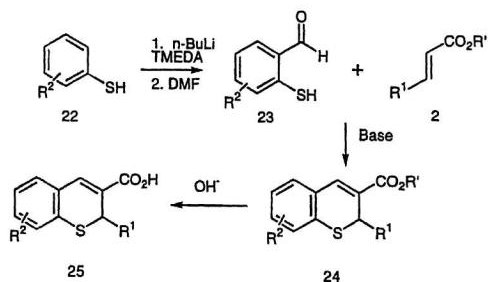


Схема 8 ілюструє перетворення наявної в продажу або спеціально синтезованої заміщеної саліцилової кислоти 21 у відповідний саліциловий альдегід 1 через проміжний 2-гідроксибензиловий спирт 19. Відновлення саліцилової кислоти 21 можна здійснити, використовуючи відновник типу гідриду, наприклад, боровадень, у розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані. Обробка проміжного продукту - 2-гідроксибензилового спирту 19 - окислювачем, наприклад, оксидом марганцю(IV), у розчиннику, наприклад, у хлористому метилені або хлороформі, дає саліциловий альдегід 1.

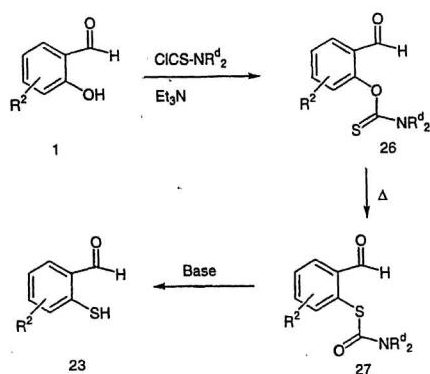
Схема 9



Base — основа

Схема 9 ілюструє загальний спосіб одержання широкої розмаїтості заміщених 2-трифторметил-2Н-1-бензотіопіран-3-карбонових кислот(25). На стадії 1 у відповідний наявний у продажу або спеціально синтезований заміщений тіофенол 22 вводять в орто-положення металевоорганічну групу, використовуючи як основу ТМЕДА(N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін), із наступною обробкою диметилформамідом для одержання 2-меркаптобензальдегіду 23. Конденсація 2-меркаптобензальдегіду 23 з акрилатом 2 в присутності основи дає складний ефір 24, що можна омити в присутності водного розчину основи, одержуючи заміщену 2Н-1-бензотіопіран-3-карбонову кислоту 25.

Схема 10



Base — основа

Схема 10 ілюструє спосіб одержання заміщеного 2-меркапто-бензальдегіду з відповідного заміщеного саліцилового альдегіду, наявного в продажу або спеціально синтезованого. На стадії 1 фенольний гідроксил саліцилового альдегіду 1 перетворюють у відповідний О-арилтіокарбамат 26 шляхом ацилювання відповідним заміщеним тіокарбамойлхлоридом, наприклад, N,N-диметилтіокарбамойлхлоридом, у розчиннику, наприклад, диметилформаміді, у присутності основи, наприклад, триетиламіну. На стадії 2 О-арилтіокарбамат 26 піддають перегрупуванню в S-арилтіокарбамат 27 шляхом нагрівання до достатньо високої температури, наприклад,  $200^\circ\text{C}$ , або без застосування розчинника, або в присутності розчинника, наприклад, N,N-диметиланіліну [див. A. Levai and P. Sebok, Synth. Commun. 22, 1735-1750(1992)]. Гідроліз S-арилтіокарбамата 27 в присутності основи, наприклад, 2,5N розчину гідроксиду натрію, у сумішевому розчиннику, наприклад, суміші тетрагідрофурану з етанолом, дає заміщений 2-меркапто-бензальдегід 23, що може бути перетворений у заміщену 2H-1-бензопіран-3-карбонову кислоту 25, як описано в Схемі 9.

Схема 11

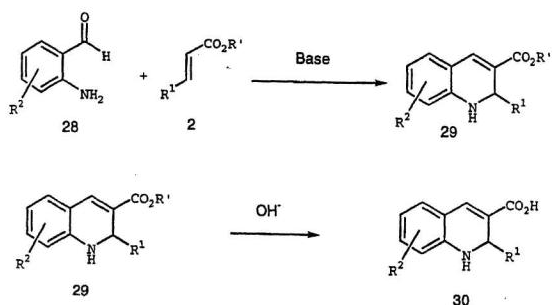


Схема 11 ілюструє загальний метод одержання широкої розмаїтості похідних 30 дигідрохінолін-3-карбонової кислоти. На схемі  $\text{R}^2$  наводиться заміщення в ароматичному циклі наявного в продажу або спеціально синтезованого 2-амінобензальдегіду 28. Похідне 28 2-амінобензальдегіду, де  $\text{R}^2$  представляє різноманітні замісники, конденсують із похідним 2 акрилату в присутності основи, наприклад, карбонату калію, триетиламіну або діазабіцикло[2.2.2]ундец-7-ена, у розчиннику, наприклад, диметилформаміді, одержуючи складний ефір 29 дигідрохінолін-3-карбонової кислоти. Складний ефір 29 можна омити до відповідної кислоти, наприклад, шляхом обробки водним розчином неорганічної основи, наприклад, 2,5N гідроксидом натрію, у відповідному розчиннику, наприклад, в етанолі; після підкислювання одержують необхідну дигідрохінолін-3-карбонову кислоту 30.

Схема 12

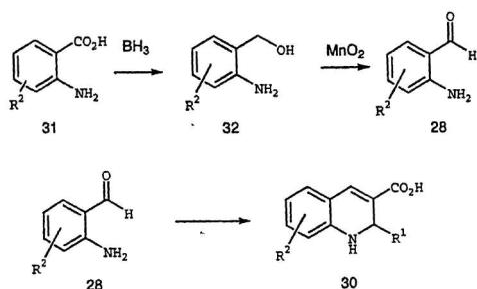




Схема 12 ілюструє одержання дигідрохінолін-3-карбонової кислоти 30 із 2-амінобензойної кислоти 31. На схемі  $R^2$  представляє заміщення в ароматичному циклі наявної в продажу або спеціально синтезованої 2-амінобензойної кислоти 31. Відновлення амінобензойної кислоти 31 до необхідного 2-амінобензилового спирту 32 здійснюють за допомогою відновника типу гідриду, наприклад, боровадно, у розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурани. Обробка отриманого 2-амінобензилового спирту 32 окислювачем, наприклад, оксидом марганцю(IV), у розчиннику, наприклад, хлористому метилени, дає необхідний 2-амінобензальдегід 28 [див. С.Т. Alabaster et al., J. Med. Chem. 31, 2048-2056(1988)]. 2-амінобензальдегід перетворюють у відповідний дигідрохінолін-3-карбонову кислоту 30, як описано в Схемі 11.

Схема 13

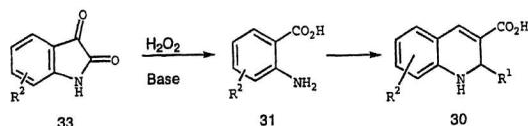
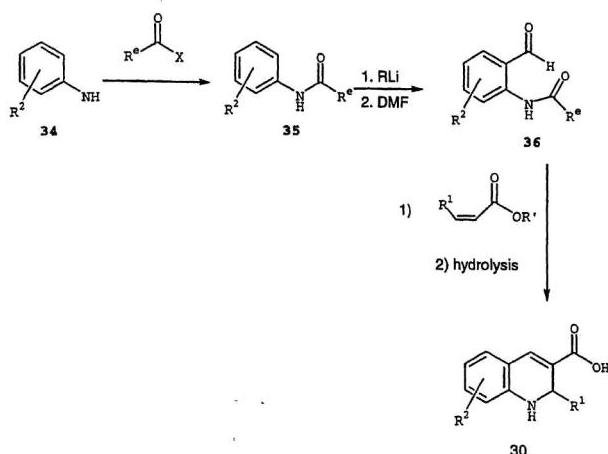


Схема 13 ілюструє загальний спосіб одержання широкої розмаїтості похідних 30 дигідрохінолін-3-карбонової кислоти з ізатинів 33. На схемі  $R^2$  представляє заміщення в ароматичному циклі наявного в продажу або спеціально синтезованого ізатину 33. Ізатин 33 обробляють основним пероксидом, одержуваним із пероксиду водню й основи, наприклад, гідроксиду натрію, одержуючи відповідну 2-амінобензойну кислоту 31 [див. M.S. Newman and M. W. Lougue, J. Org. Chem. 36, 1398-1401(1971)]. 2-амінобензойні кислоти 31 перетворюють потім у необхідні похідні 30 дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, як описано в Схемі 12.

Схема 14



hydrolysis – гідроліз

Схема 14 ілюструє інший загальний спосіб одержання похідних 30 дигідрохінолін-3-карбонової кислоти. На стадії 1 відповідний наявний у продажу або спеціально синтезований заміщений анілін 34 піддають обробці ацилюючим агентом, наприклад, півалоїлхлоридом, одержуючи амід 35. Орто-діаніон аміду 35 одержують, обробляючи амід 35 літій-органічними основами, наприклад, п-бутиллітієм або трет-бутиллітієм, у тетрагідрофурани при зниженій температурі. Діаніон нейтралізують диметилформамідом, одержуючи ацильований 2-амінобензальдегід 36 [див. J. Turner, J. Org. Chem. 48, 3401-3408(1983)]. Проводячи реакцію цього альдегіду в присутності основи, наприклад, гідриду літію, з акрилатом із наступною обробкою водним розчином органічної основи і гідролізом, наприклад, обробкою водним розчином гідроксиду натрію, у розчиннику, наприклад, в етанолі, одержують після підкислювання відповідне похідне 30 дигідрохінолін-3-карбонової кислоти.

Схема 15

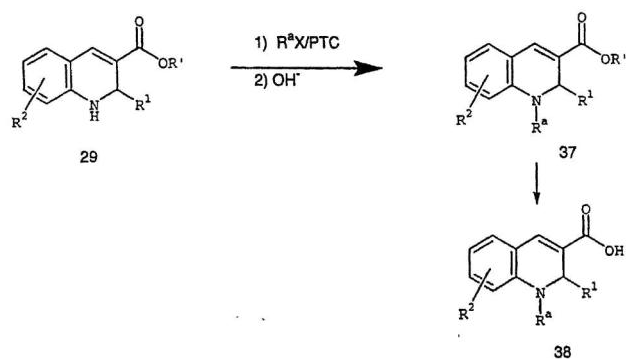


Схема 15 ілюструє загальний спосіб алкілювання похідних 29 складних ефірів дигідріхінолін-3-карбонової кислоти в атома азоту. Стадія 1 передбачає обробку похідного 29 складного ефіру дигідріхінолін-3-карбонової кислоти галоїдним алкілом, наприклад, йодетаном, у присутності каталізатора фазового переносу, наприклад, тетрабутиламоній-йодиду, і основи, наприклад, їдкого натра (50%-ного водного гідроксиду натрію) у розчиннику, наприклад, хлористому метилені. У цих умовах одержують N-алкіловані складні ефіри 37 дигідріхінолін-3-карбонової кислоти. Омилювання сполук 37 водним розчином основи дає N-алкіловані похідні 38 дигідріхінолін-3-карбонової кислоти.

Нижченаведені приклади містять докладні описи способів одержання сполук формул I-II. Ці докладні описи охоплюються вищеописаними загальними методиками синтезу, що є складовою частиною даного винаходу, і служать прикладами їхнього здійснення. Ці докладні описи подані тільки в ілюстративних цілях і не обмежують границі винаходу. За винятком спеціально обумовлених випадків, усі співвідношення дані в масових частинах, а температури - у градусах стоградусної шкали. ЯМР-спектри всіх сполук відповідають приписаним їм структурам.

Використано такі скорочення:

HCl - хлористоводнева кислота

MgSO<sub>4</sub> — сульфат магнію

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> — сульфат натрію

ДМФ - диметилформамід

ТГФ — тетрагідрофуран

NaOH - гідроксид натрію

EtOH - етанол

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - карбонат калію

CDCl<sub>3</sub> — дейтерований хлороформ

CD<sub>3</sub>OD - дейтерований метанол

Et<sub>2</sub>O - диетиловий ефір

EtOAc - етилацетат

NaHCO<sub>3</sub> - бікарбонат натрію

KHSO<sub>4</sub> — бісульфат калію

NaBH<sub>4</sub> — боргідрид натрію

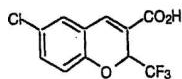
ТМЕДА - тетраметилетилендіамін

ГМТА - гексаметилентетрамін

ДМСО - диметилсульфоксид

ГМФА - гексаметилтриамід фосфорної кислоти (гексаметилфосфорамід)

Приклад 1



6-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

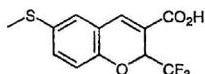
Стадія 1. Одержання етил-6-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Суміш 5-хлорсалицилового альдегіду (20,02г, 0,128 моль) і етил-4,4,4-трифторкротонату (23,68г, 0,14 моль) розчиняли в безводному диметилформаміді, нагрівали до 60°C і обробляли безводним карбонатом калію (17,75г, 0,128 ммоль). Розчин витримували при 60°C протягом 20 годин, прохолоджували до температури помешкання і розбавляли водою. Екстрагували масу етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отримано 54,32г масла. Це масло розчиняли в 250мл метанолу і 100мл води, при цьому утворювався білий твердий продукт, що відокремлювали фільтруванням, промивали водою і сушили у вакуумі. Отримано складний ефір у вигляді жовтої твердої речовини (24,31 г, вихід 62%). Т.пл. 62-64°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 90МГц) 7,64(s, 1H), 7,30-7,21(m, 2H), 6,96(d, 1H, J = Гц), 5,70(q, 1H, J = Гц), 4,30(q, 2H, J = 7,2Гц), 1,35(t, 3H, J = 7,2Гц).

## Стадія 2. Одержання 6-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Розчин складного ефіру, отриманого на стадії 1(13,02г, 42ммоль) у 200мл метанолу і 20мл води обробляли гідроксидом літію(5,36г, 0,128ммоль) і перемішували при температурі помешкання протягом 16 годин. Реакційну суміш підкислювали 1,2N хлористоводневою кислотою, утворюваний при цьому твердий продукт відокремлювали фільтруванням. Промивали осад 200мл води і 200мл гексану і сушили у вакуумі. Отримано зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини(10,00г, вихід 85%). Т.пл. 181-184°С.

### Приклад 2



## 6-(метилтіо)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання 5-(метилтіо)саліцилового альдегіду Етилмагнійбромід(38мл 3,0М розчину в діетиловому ефірі, 113,8ммоль) охолоджували в бані з крижаною водою. До охолодженого розчину додавали розчин 4-(метилтіо)фенолу(15,95г, 113,8ммоль) у діетиловому ефірі(30мл) протягом 0,15 години, при цьому відбувалося виділення газу. Реакційну суміш витримували протягом 0,5 години при 0°С, потім при температурі помешкання протягом 0,5 години, після чого заміняли краплинну ліжку дистиляційною насадкою. Додавали толуол(100мл), відганяли з реакційної посудини діетиловий, ефір. Прохолоджували реакційну масу, добавляли толуол(250мл) і гексаметилфосфорамід(19,8мл, 20,4г, 113,8ммоль) і перемішували отриману суміш протягом 0,25 години. Заміняли дистиляційну насадку конденсатором і добавляли параформальдегід(8,5г, 284,4ммоль). Нагрівали реакційну суміш при 90°С протягом 3 годин. Прохолоджували реакційну масу до температури помешкання, підкисляли 1N хлористоводневою кислотою і розділяли шари. Органічний шар промивали водою, потім розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий твердий продукт очищали хроматографією на двоокисі кремнію(елюент - суміш гексану з етилацетатом, 5:1). Одержували саліциловий альдегід у вигляді жовтої кристалічної речовини(6,01г) із чистотою, достатньою для використання на такій стадії без додаткового очищення.

## Стадія 2. Одержання етил-6-(метилтіо)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

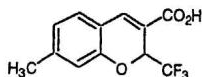
5-метилтіосаліциловий альдегід, отриманий на стадії 1(2,516г, 14,96ммоль), додавали до суміші диметилформаміду(3,5мл), карбонату калію(2,27г, 16,45ммоль) і етил-4,4,4-трифторкротонату(3,3мл, 3,8г, 22,4ммоль). Суміш нагрівали при 65°С протягом 3 годин. Прохолоджували реакційну масу до температури помешкання, виливали у воду(50мл) і екстрагували діетиловим ефіром(2 рази по 75мл). Об'єднані ефірні екстракти промивали водним розчином бікарбонату натрію(3 рази по 50мл), 2N водним розчином хлористоводневої кислоти(3 рази по 50мл) і розсоллом(3 рази по 50мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували, розбавляли ізооктаном і частково концентрували у вакуумі, при цьому осаджувався етиловий складний ефір(2,863г, вихід 60%) у вигляді жовтого порошку. Т.пл. 87,8-89,6°С. Міра чистоти ефіру була достатньою для подальшого використання без додаткового очищення.

## Стадія 3. Одержання 6-(метилтіо)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 2, гідролізували для виділення карбонової кислоти способом, аналогічним описаному в Прикладі 1, стадія 2. Т.пл. отриманої кислоти 166,3-167,9°С. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,87(s, 1H), 7,43(d, 1H, J=7,22Гц), 7,33(dd, 1H, J=8,5Гц, 2,4Гц), 6,98(d, 1H, J=8,5Гц), 5,79(q, 1H, J=7,0Гц), 2,48(s, 3H). FABLRMS m/z 291(M+H).

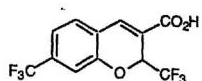
ESHRMS m/z 289,0152(M-H, Вираховано 289,0146). Анал. Вираховано для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub>: C, 49,66; H, 3,13; S, 11,05. Встановлено: C, 49,57; H, 3,02; S, 11,37.

### Приклад 3



7-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота 3-метилфенол був перетворений у сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. продукту 202,1-203,1°С. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,84(s, 1H), 7,12(d, 1H, J=8,3Гц), 6,82(m, 2H), 5,65(q, 1H, J=6,8Гц), 2,35(s, 3H). FABLRMS m/z 259(M+H). FABHRMS m/z 259,0576(M+H, Вираховано 259,0582). Анал. Вираховано для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 55,82; H, 3,51. Встановлено: C, 55,93; H, 3,59/

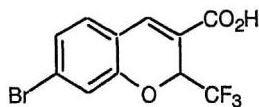
### Приклад 4



2,7-біс(трифторметил)-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота 3-(трифторметил)фенол був перетворений у сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. продукту 190,3-193,5°С. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,98(s, 1H), 7,73(d, 1H, J=7,9Гц), 7,46(d, 1H, J=7,9Гц),

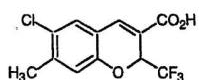
7,36(s, 1H), 5,93(d, 1H J=7,1Гц). FABLRMS m/z 313(M+H). FABHRMS m/z 313,0267(M+H, Вираховано 313,0299). Анал. Вираховано для C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>F<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: C, 46,17; H, 1,94. Встановлено: C, 46,25; H, 2,00.

Приклад 5



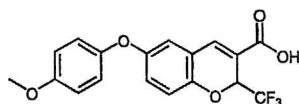
7-бром-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота 3-бромфенол був перетворений у сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. продукту 198,4-199,5°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,89(s, 1H), 7,43(d, 1H J=8,1Гц), 7,31(s, 1H), 7,30(d, 1H, J=8,1Гц), 5,84(d, 1H, J=7,1Гц). FABLRMS m/z 323(M+H). Анал. Вираховано для C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>BrF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 40,90; H, 1,87. Встановлено: C, 41,00; H, 1,85.

Приклад 6



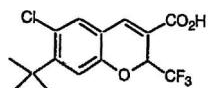
6-хлор-7-метил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота 4-хлор-3-метилфенол був перетворений у сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. продукту 207,5-209,3°C. FABLRMS m/z 292(M+H). FABHRMS m/z 299,0287(M+Li, Вираховано 299,0274). Анал. Вираховано для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 49,25; H, 2,76; Cl, 12,11. Встановлено: C, 49,37; H, 2,82; Cl, 12,17.

Приклад 7



6-(4-метоксифенокси)-2-(трифторметил)-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота 4-(4-метоксифеніл)фенол був перетворений у сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. продукту 181,7-182,9°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,87(s, 1H), 7,11(m, 1H), 7,02(m, 2H), 6,98 м, 5,81(q, 1H, J=7,0Гц), 3,80(s, 3H). FABLRMS m/z 365(M-H). FABHRMS m/z 367,0809(M+H, Вираховано 367,0793). Анал. Вираховано для C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 59,02; H, 3,58. Встановлено: C, 59,10; H, 3,61.

Приклад 8



6-хлор-7-(1,1 -диметилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання 4-трет-бутилсаліцилового альдегіду

У тригорлу круглодонну колбу місткістю 5л, обладнану механічною мішалкою і конденсатором, завантажували трифтороцтову кислоту(2,4л). Добавляли вроздріб суміш 3-трет-бутилфенола(412г, 2,8моль) і гексаметилентетраміну(424г, 3,0моль), при цьому відбувалася екзотермічна реакція. Шляхом охолодження підтримували в колбі температуру не вище 80°C. Витримували реакційну масу при 80°C протягом години, потім прохолоджували і добавляли воду(2л). Через півгодини добавляли додаткову кількість води(4л) і екстрагували масу етилацетатом(6л). Органічний екстракт промивали водою і розсоллом. Отриману органічну фазу розділяли на порції обсягом по 2л і кожну розбавляли водою(1л) і добавляли твердий бікарбонат натрію до нейтралізації. Відокремлювали органічні шари, об'єднували їх, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло. Це масло переганяли при 95°C при залишковому тиску 0,8мм рт.ст., одержуючи необхідний альдегід у вигляді масла(272,9г, вихід 56%) із чистотою, достатньою для подальшого застосування без додаткового очищення.

Стадія 2. Одержання етил-7-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

У тригорлу колбу місткістю 1л завантажували 4-трет-бутилсаліциловий альдегід, отриманий на стадії 1(100,0г, 0,56моль), диметилформамід(110мл) і карбонат калію(79,9г, 0,58моль), при цьому температура суміші підвищувалася до 40°C. Добавляли етил-4,4,4-трифторкротонат(118,0г, 0,70моль) у диметилформаміді(110мл) і нагрівали суміш до 60°C, при цьому температура реакційної маси самохіттю зростала до 70°C. Прохолоджували суміш до 60°C, витримували при цій температурі(із додатковим підігрівом) протягом 8,5 годин і прохолоджували до температури помешкання. Добавляли етилацетат(600мл) і 3N хлористоводневу кислоту(600мл), перемішували і розділяли шари. Водний шар екстрагували етилацетатом і з'єднували органічні фази. З'єднані органічні розчини промивали сумішшю розсолу з водою(1:1), розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі,

одержуючи напіврідку масу. Додавали при перемішуванні гексан(600мл) і фільтрували суміш. Фільтрат промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи твердий продукт. Цей продукт розчиняли в гарячому етанолі(600мл). Додавали воду(190мл), викликаючи тим самим кристалізацію. Відфільтровували і сушили твердий продукт, одержуючи необхідний складний ефір у вигляді кристалічної речовини(131,3г, вихід 71%) із т.пл. 91,0-94,9°C. Чистота продукту була достатньою для застосування його на наступних стадіях без додаткового очищення.

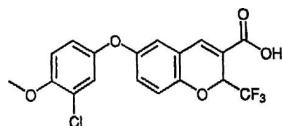
Стадія 3. Одержання етил-6-хлор-7-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

У тригорлу колбу місткістю 1л, обладнану механічною мішалкою і трубкою для подачі газу, завантажували отриманий на стадії 2 складний ефір(100г, 0,3моль) і оцтову кислоту(300мл). Пропускали через суміш газоподібний хлор(37,6г, 0,53моль) при перемішуванні й охолодженні на водяній бані; при цьому температура маси підвищувалася до 48°C. Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш прохолоджували в бані з крижаною водою до температури 15°C. Додавали одною порцією порошкоподібний цинк(19,5г, 0,3моль), при цьому температура зростала до 72°C. Після охолодження до температури помешкання додавали додаткову кількість порошкоподібного цинку(5,0г, 0,08моль) і перемішували масу ще протягом півгодини. Фільтрували суміш через шар діатомової землі і концентрували у вакуумі, одержуючи масло. Це масло розчиняли в етилацетаті(700мл), промивали сумішшю розсолу з водою(1:1, 1л) і розсолон(0,5л). Водну фазу, що утворювалась, екстрагували етилацетатом(700мл). Екстракт промивали сумішшю розсолу з водою(1:1, 1л) і розсолон(0,5л). З'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи зазначений у заголовку продукт у вигляді жовтого масла(116г, вихід 106%). Цей продукт, що містить деяку кількість залишкового етилацетату, був достатньо чистим для наступного застосування без додаткового очищення.

Стадія 4. Одержання 6-хлор-7-(1Л-диметилетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

До розчину складного ефіру, отриманого на стадії 3(116г, 0,3моль), у метанолі(500мл) і тетрагідрофурані(500мл), додавали в колбі місткістю 1л водний розчин гідроксиду натрію(2,5N, 240мл, 0,6моль). Після перемішування протягом ночі доводили рН розчину до 1 за допомогою концентрованої хлористоводневої кислоти і екстрагували розчин етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи твердий продукт. Цей продукт розчиняли в гарячому етанолі(500мл). Додавали воду(500мл), і при охолодженні до температури помешкання утворювалися кристали, що відокремлювали фільтруванням при відсмоктуванні. Кристали промивали водно-етанольною сумішшю(7:3, три рази по 200мл) і сушили, одержуючи зазначену в заголовку кислоту у вигляді кристалічної речовини(91,6г, вихід 91%) із т.пл. 194,9-196,5°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,86(s, 1H), 7,52(s, 1H), 7,12(s, 1H), 5,83(q, 1H, J=7,1Гц), 1,48(s, 9H). Анал. Вираховано для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 53,83; H, 4,22; Cl, 10,59. Встановлено: C, 53,92; H, 4,24; Cl, 10,50.

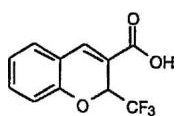
Приклад 9



6-(3-хлор-4-метоксифенокси)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

До розчину хлору в оцтовій кислоті(3,5мл 0,24М розчину, 0,84ммоль) додавали при перемішуванні 6-(4-метоксифенокси)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонову кислоту(0,31г, 0,85ммоль), отриману за методикою, описаною в Прикладі 7. Через годину додавали додаткову кількість розчину хлору в оцтовій кислоті(1,5мл 0,24М розчину, 0,36ммоль). Ще через 3 години знову додавали додаткову кількість розчину хлору в оцтовій кислоті(0,25мл 0,25М розчину, 0,06ммоль). Через 2,5 години реакцію зупиняли додаванням 10%-ного водного розчину бісульфиту натрію і екстрагували отриману суміш етилацетатом. Органічний шар промивали водою, розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи коричневе масло. Це масло розчиняли в мінімальній кількості гексана, при цьому ініціювалась кристалізація. Після фільтрування при відсмоктуванні одержували зазначене в заголовку сполуку у вигляді жовтого кристалічного продукту(0,18г, вихід 53%) із т.пл. 205-207°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,89(s, 1H), 6,97-7,18(m, 6H), 5,83(q, 1H J=7,0Гц), 3,90(s, 3H). FABLRMS m/z 400(M<sup>+</sup>). FABHRMS m/z 399,0249(M-H, Вираховано 399,0247). Анал. Вираховано для C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 53,95; H, 3,02; Cl 8,85. Встановлено: C, 53,78; H, 3,08; Cl, 8,98.

Приклад 10



2-трифторметил-2Н- 1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання етил-2-(трифторметил)-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

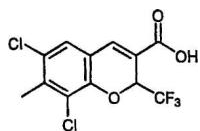
Складний ефір був отриманий із саліцилового альдегіду за методикою, аналогічною описаній в

Прикладі 1, стадія 1. Т. кип. продукту 107°C(2мм). <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,89(s, 1H), 7,52-7,38(m, 2H), 7,09(dt, 1H J=1,0, 7,7Гц), 7,03(d, 1H, J=8,3Гц), 5,84(q, 1H, J=7,3Гц), 4,39-4,23(m, 2H), 1,33(t, 3H, J=7,0Гц). FABLRMS m/z 273(M+H). ESHRMS m/z 273,0720(M+H, Вираховано 273,0739).

Стадія 2. Одержання етил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Кислота була отримана зі складного ефіру, отриманого на стадії 1, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1, стадія 2. Т.пл. продукту 152,2-153,3°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,89(s, 1H), 7,39-7,49(m, 2H), 7,11-7,01(m, 2H), 5,81(q<sub>H-F</sub>, 1H J=7,2Гц). FABHRMS m/z 245,0422(M+H, Вираховано 245,0426). Анал. Вираховано для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 54,11; H, 2,89. Встановлено: C, 54,22; H, 2,97.

Приклад 11



6,8-дихлор-7-метил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота Стадія 1. Одержання 3,5-дихлор-4-метилсаліцилового альдегіду 2,4-дихлор-3-метилфенол(25,0г, 141,2ммоль) додавали до метансульфокислоти(100мл). При перемішуванні добавляли вроздріб гексаметилентетрамін(ГМТА)(39,8г, 282,4ммоль) і додаткову кількість метансульфокислоти(100мл); під час надання починалося вспінування реакційної маси і виділення тепла реакції. Отриману суміш нагрівали при 100°C протягом 3 годин. Суспензію, що утворювалася, червонясто-жовтого кольору прохолоджували до 50°C і виливали в суміш льоду з водою(2л) при механічному перемішуванні. Утворювався жовтий осад, що відокремлювали фільтруванням із відсмоктуванням. Цей твердий продукт очищали методом флеш-хроматографії(сорбент - двоокис кремнію, елюент — суміш гексану з хлористим метиленом, 9:10). Одержували необхідний саліциловий альдегід у вигляді біло-жовтого порошку(6,17г, вихід 21%; т.пл. 94,0-95,1°C); продукт був достатньо чистим для подальшого застосування без додаткового очищення.

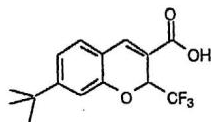
Стадія 2. Одержання етил-6,8-дихлор-7-метил-2-(трифторметил)-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

Суміш 3,5-дихлор-4-метилсаліцилового альдегіду, отриманого на стадії 1(5,94г, 29,0ммоль) і етил-4,4,4-трифторкротонату(7,67г, 45,6ммоль) розчиняли в безводному диметилсульфоксиді(10мл) і обробляли триетил аміном(5,88г, 58,1ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85°C протягом 49 годин, потім прохолоджували льодом і фільтрували, виділяючи в такий спосіб твердий продукт жовтогарячого кольору. Цей продукт розчиняли в етилацетаті(100мл), промивали розчин 3N хлористоводневою кислотою(2 рази по 50мл), насиченим розчином бікарбонату натрію, розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Одержували твердий продукт жовтого кольору(8,63г, вихід 84%) із т.пл. 117,1-119,5°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,63(s, 1H), 7,17(s, 1H), 5,80(q, 1H, J=6,6Гц), 4,33(m, 2H), 2,48(s, 3H), 1,35(t, 3H, J=7,1Гц).

Стадія 3. Одержання 6,8-дихлор-7-метил-2-(трифторметил)-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 2(8,39г, 23,6ммоль), розчиняли в тетрагідрофурані(30мл) і етанолі(20мл), обробляли 2,5N гідроксидом натрію(20мл, 50ммоль) і перемішували при температурі помешкання протягом 3,5 годин. Концентрували реакційну суміш у вакуумі, підкислювали 3N хлористоводневою кислотою, фільтрували і перекристалізовували продукт з етанольно-водною сумішю, одержуючи тверду речовину жовтого кольору(6,0г, вихід 78%) із т.пл. 229,9-230,9°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,90(s, 1H), 7,58(s, 1H), 6,00(q, 1H, J=Гц), 2,50(s, 3H). FABLRMS m/z 325(M-H). FABHRMS m/z 324,9636(M-H, Вираховано 324,9646). Анал. Вираховано для C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 44,07; H, 2,16; Cl, 21,68. Встановлено: C, 44,06; H, 2,21; Cl, 21,74.

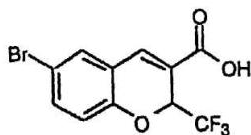
Приклад 12



7-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Етил-7-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилат(див. Приклад 8, стадія 2) гідролізували з одержанням карбонової кислоти за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1, стадія 2. Т. пл. отриманого продукту 165,6 - 166,8°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,86(s, 1H), 7,38(d, 1H, J=8,1Гц), 7,15(dd, 1H, J=1,8Гц, та J=7,8Гц), 7,05(bs, 1H), 5,79(q<sub>H-F</sub>, 1H, J=7,2Гц), 1,32(s, 9H). FABHRMS m/z 301,1033(M+H, Вираховано 301,1051). Анал. Вираховано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 60,00; H, 5,04. Встановлено: C, 59,80; H, 5,10.

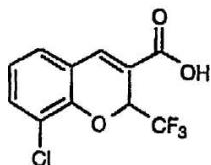
Приклад 13



6-бром-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

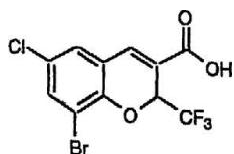
5-бромсаліциловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т. пл. отриманого продукту 189,6 - 190,9°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,89(s, 1H), 7,70(d, 1H  $J=2,1$ Гц), 7,55(dd, 1H  $J=2,4$ Гц, и  $J=8,7$ Гц), 7,02(d, 1H,  $J=8,7$ Гц), 5,86( $q_{\text{H-F}}$ , 1H,  $J=7,2$ Гц). FABHRMS  $m/z$  322,9519(M+H, Вираховано 322,9531). Анал. Вираховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrF}_3\text{O}_3$ : C, 40,90; H, 1,87; Br, 24,73. Встановлено: C, 40,87; H, 1,92; Br, 24,80.

Приклад 14



8-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота 2-хлорфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 224,5 - 225,6°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,91(s, 1H), 7,49(m, 2H), 7,11(t, 1H  $J=7,2$ Гц). FABHRMS  $m/z$  279,0027(M+H, Вираховано 279,0036). Анал. Вираховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{O}_3$ : C, 47,42; H, 2,17. Встановлено: C, 47,33; H, 2,17.

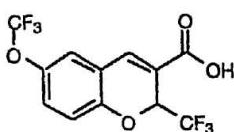
Приклад 15



8-бром-6-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

2-бром-4-хлорсаліциловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 227,8 - 228,9°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,90(s, 1H), 7,65(dd, 2H,  $J=2,4$ Гц и  $J=28,8$ Гц), 6,00( $q_{\text{H-F}}$ , 1H  $J=7,2$ Гц). FABHRMS  $m/z$  356,9134(M+H, Вираховано 356,9141). Анал. Вираховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{BrClF}_3\text{O}_3$ : C, 36,96; H, 1,41. Встановлено: C, 37,05; H, 1,33.

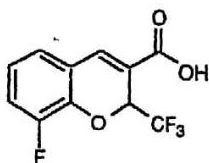
Приклад 16



6-трифторметокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

5-(трифторметокси)саліциловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т. пл. отриманого продукту 118,4 - 119,5°C  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,95(s, 1H), 7,54(d, 1H,  $J=2,1$ Гц), 7,39(dd, 1H,  $J=2,4$ Гц и  $J=9,0$ Гц), 7,02(d, 1H,  $J=9,0$ Гц), 5,88( $q_{\text{H-F}}$ , 1H,  $J=7,2$ Гц). FABHRMS  $m/z$  329,0228(M+H, Вираховано 329,0249). Анал. Вираховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{F}_6\text{O}_4$ : C, 43,92; H, 1,84. Встановлено: C, 43,84; H, 1,87.

Приклад 17

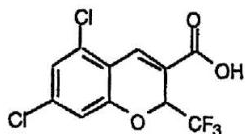


8-фтор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

3-фторсаліциловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т. пл. отриманого продукту 197,7 - 210,1°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон  $d_6$ /300МГц)

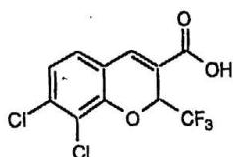
7,94(s, 1H), 7,30(m, 2H), 7,11(m, 1H), 5,93(q<sub>H-F</sub>, 1H, J=7,2Гц). FABHRMS m/z 263,0341(M+H, C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>F<sub>4</sub>O<sub>3</sub> Виразовано 263,0331). Анал. Виразовано для C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>F<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 50,40; H, 2,31. Встановлено: C, 50,48; H, 2,25.

Приклад 18



5,7-дихлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота 4,6-дихлорсаліциловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т. пл. отриманого продукту 190,1 - 191,2°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 8,01(s, 1H), 7,3(bs, 1H), 7,16(bs, 1H), 5,94(q<sub>H-F</sub>, 1H J=7,2Гц). FABHRMS m/z 312,9636(M+H, Виразовано 312,9646). Анал. Виразовано для C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 42,20; H, 1,61. Встановлено: C, 42,27; H, 1,56.

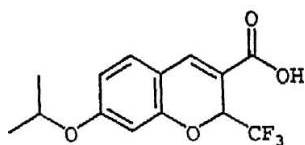
Приклад 19



7,8-дихлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

3,4-дихлорфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 219,5 - 220,9°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,94(s, 1H), 7,51(d, 1H, J=8,4Гц), 7,34(d, 1H, J=8,4Гц), 6,02(q<sub>H-F</sub>, 1H, J=7,2Гц). FABHRMS m/z 318,9709(M+Li, C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Виразовано 301,1051). Анал. Виразовано для C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 42,20; H, 1,61. Встановлено: C, 42,15; H, 1,68.

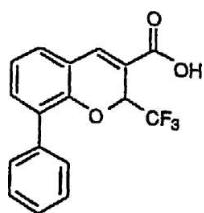
Приклад 20



7-ізопропілокси-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

2,4-дигідроксibenзальдегід алкілували для одержання 4-(1-метилетилокси)саліцилового альдегіду. Цей саліциловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т. пл. отриманого продукту 161 - 163°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CD<sub>3</sub>OD/300МГц) 7,73(s, 1H), 7,21(d, 1H, J=8,5Гц), 6,57(dd, 1H, J=8,5Гц, 8,2Гц). FABHRMS m/z 301,0688(M-H<sup>+</sup>, вимагає C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Виразовано 301,0687). Анал. Виразовано для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub> C, 55,63; H, 4,34. Встановлено: C, 55,72; H, 4,34.

Приклад 21

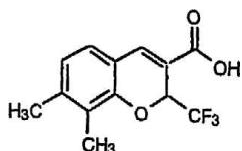


8-феніл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

2-феніл фенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 171,6 - 175,0°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон d<sub>6</sub>/300МГц) 7,95(s, 1H), 7,46(m, 7H), 7,18(t, 1H J=7,5Гц), 5,81(q<sub>H-F</sub>, 1H J=7,2Гц). FABHRMS m/z 327,0816(M+Li, Виразовано 327,0820). Анал. Виразовано для C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 63,76; H, 3,46. Встановлено: C, 63,52; H, 3,55.

Приклад 22

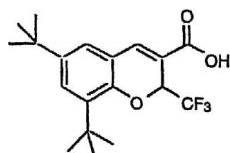




7,8-диметил-2-трифторметил-2Н-і-бензопіран-3-карбонова кислота

2,3-диметилфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 245,2 - 247,3°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,83(s, 1H), 7,17(d, 1H  $J=7,8$ Гц), 6,89(d, 1H,  $J=7,8$ Гц), 5,82(q $_{\text{H-F}}$ ; 1H,  $J=7,2$ Гц), 2,30(s, 3H), 2,17(s, 3H). Анал. Вираховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3 + 1,56\% \text{H}_2\text{O}$ : C, 56,46; H, 4,18. Встановлено: C, 56,46; H, 4,15.

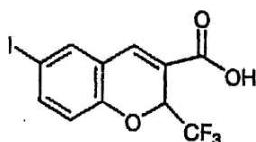
Приклад 23



6,8-біс(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

3,5-ди-трет-бутилсаліциловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т. пл. отриманого продукту 171,6 - 175,0°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,65(s, 1H), 7,34(d, 1H,  $J=2,4$ Гц), 7,15(d, 1H,  $J=2,4$ Гц), 6,02(q $_{\text{H-F}}$ , 1H,  $J=7,2$ Гц). FABHRMS  $m/z$  363,1743( $\text{M}+\text{Li}$ , Вираховано 363,759). Анал. Вираховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrF}_3\text{O}_3$ : C, 64,03; H, 6,50. Встановлено: C, 64,13; H, 6,49.

Приклад 24



6-йод-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання 2-гідрокси-5-йодбензильового спирту

Розчин 5-йодсаліцилової кислоти(25,0г, 94,6ммоль) у тетрагідрофурані(500мл) прохолоджували до 0°C. При інтенсивному перемішуванні добавляли по краплях протягом 0,25 години комплекс бороводню з метилсульфідом(15,1мл 10М розчину, 151,0ммоль). Нагрівали суміш до температури помешкання, а потім нагрівали зворотним холодильником протягом 4 годин. У цей час утворювався білий осад. Прохолоджували суміш до температури помешкання, добавляли протягом 15 хвилин 10%-ний водний розчин хлористоводневої кислоти(100мл) і перемішували масу при температурі помешкання протягом 2 годин. Осад розчинявся. Випарювали розчинник у вакуумі до обсягу маси приблизно 200мл. Виливали масу в етилацетат(300мл) і промивали водою(2 рази по 200мл), насиченим розчином бікарбонату натрію(2 рази по 200мл) і насиченим розчином хлористого амонію(2 рази по 200мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Виділяли 2-гідрокси-5-йодбензильовий спирт у вигляді твердої речовини білого кольору(21,3г, 85,2ммоль) із гексану(вихід 90%); т. пл. 105 - 110°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ /300МГц) 8,21(s, 1H), 7,30-7,33(m, 2H), 6,57(d, 1H,  $J=8,3$ Гц), 4,97(bs, 1H), 4,62(s, 2H). EIHRMS  $m/z$  249,9492( $\text{M}^+$ , Вираховано 249,9491).

Стадія 2. Одержання 2-гідрокси-5-йодбензальдегіду

До розчину 2-гідрокси-5-йодбензильового спирту(43,5г, 174,0ммоль) в ацетоні(700мл) додавали оксид марганцю(IV) 85%-ної активності(розмір частинок 5мкм, 50г, 494,0ммоль) і перемішували масу при температурі помешкання протягом 16 годин. Оксид марганцю видаляли шляхом фільтрування через діатомову землю і концентрували фільтрат у вакуумі. Продукт очищали методом флеш-хроматографії(сорбент - діоксид кремнію, градієнтне елювання етилацетатом(0 - 20%) у гексані). 2-гідрокси-5-йодбензальдегід отриманий у вигляді твердої речовини зеленувато-жовтого кольору(24,3г, вихід 58%). Невелику кількість 2-гідрокси-5-йодбензальдегіду перекристалізовували з метанольно-водної суміші для одержання зразка для аналізу, а іншу кількість використовували без додаткового очищення. Т. пл. 99 - 101°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ /300МГц) 9,83(s, 1H), 7,79(d, 1H,  $J=2,2$ Гц), 7,77(dd, 1H,  $J=8,7$ Гц,  $J=2,2$ Гц), 6,81(d, 1H  $J=8,7$ Гц). ESHRMS 246,9229( $\text{M}-\text{H}$  Вираховано 246,9256).

Стадія 3. Одержання етил-6-йод-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

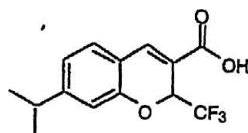
Суміш 5-йодсаліцилового альдегіду(16,2г, 65,3ммоль), етил-4,4,4-трифторкротонату(22,4г, 133ммоль) і триетиламіну(50мл, 395ммоль) перемішували при температурі 70°C протягом 8 годин, а потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Виливали суміш в етилацетат(300мл) і промивали 1N хлористоводневою кислотою(3 рази по 200мл). Водні шари з'єднували й екстрагували етилацетатом(100мл). Об'єднані розчини в етил ацетаті промивали насиченим розчином хлористого амонію(2 рази по 200мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі; отримане масло

темночервоного кольору. Це масло очищали методом флеш-хроматографії (елюент - суміш етилацетату з гексаном, 3 : 7), одержуючи масло червоного кольору. Кристалізація цього масла з гексану дала сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді кристалів червоного кольору (8,3 г, вихід 31%) із т. пл. 105 - 106°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ ) 7,63(s, 1H), 7,58(dd, 2H, J=8,6Гц, J=2,1Гц), 7,54(d, 1H J=2,1Гц), 6,77(d, 1H, J=8,6Гц), 5,70(q, 1H, J=6,7Гц), 4,20-4,38(m, 2H), 1,35(t, 3H, J=7,2Гц). ESHRMS 415,9926( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ) Вираховано 396,9746).

Стадія 4. Одержання 6-йод-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Шляхом гідролізу складного ефіру, отриманого на стадії 3, із використанням методики, аналогічної описаній в Прикладі 1, стадія 2, отримана карбонова кислота з т. пл. 168 - 170°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,57(s, 1H), 7,70(d, 1H, J=2,2Гц), 7,64(dd, 1H, J=8,5, 2,2Гц), 6,79(d, 1H, J=8,5Гц) 5,78(q, 1H, J=7,0Гц). ESHRMS m/z 368,9222 (Вираховано для M-H 368,9235). Анал. Вираховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_3\text{O}_3$ : C, 35,70; H, 1,63. Встановлено: C, 35,67; H, 1,63.

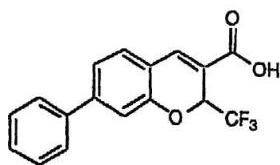
Приклад 25



7-(1-метилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

3-(1-метилетил)фенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 158,3 - 159,7°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6/300\text{МГц}$ ) 7,86(s, 1H), 7,37(d, 1H, J=7,8Гц), 7,00(d, 1H J=7,8Гц), 6,91(s, 1H), 5,78(q, 1H J=6,9Гц), 2,93(m, 1H), 1,24(d, 6H, J=6,9Гц). FABLRMS m/z 287(M+H). Анал. Вираховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$ : C, 58,74; H, 4,58. Встановлено: C, 57,37; H, 4,49.

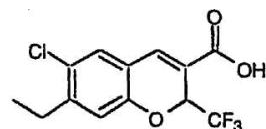
Приклад 26



7-феніл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

3-фенілфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 209,4 - 211,7°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6/300\text{МГц}$ ) 7,94(s, 1H), 7,74(m, 2H), 7,47(m, 5H), 7,33(s, 1H), 5,86(q, 1H, J=7,2Гц). FABLRMS m/z 321(M+H). Анал. Вираховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$ : C, 63,76; H, 3,46. Встановлено: C, 64,17; H, 3,61.

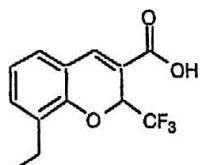
Приклад 27



6-хлор-7-етил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

4-хлор-3-етилфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 170,7 - 172,1°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ ) 7,78(s, 1H), 7,26(s, 1H), 6,90(s, 1H), 5,67(q, 1H, J=6,9Гц), 2,73(q, 2H, J=7,8Гц), 1,24(t, 3H, J=7,8Гц). FABLRMS m/z 307(M+H). Анал. Вираховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{O}_3$ : C, 50,92; H, 3,29. Встановлено: C, 51,00; H, 3,33.

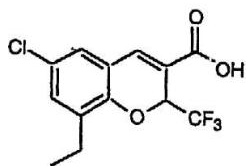
Приклад 28



8-етил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

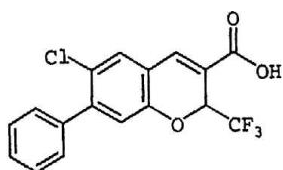
2-етилфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 185,4 - 186,8°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6/300\text{МГц}$ ) 7,85(s, 1H), 7,28(d, 2H, J=7,5Гц), 7,00(t, 1H, J=7,5Гц), 5,84(q, 1H, J=7,2Гц), 2,65(m, 2H), 1,18(t, 3H, J=7,5Гц). FABLRMS m/z 273(M+H). Анал. Вираховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$ : C, 57,36; H, 4,07. Встановлено: C, 57,15; H, 4,11.

Приклад 29



6-хлор-8-етил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота 8-етил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонову кислоту, отриману за методикою, описаною в Прикладі 28(0,68г, 2,5ммоль), розчиняли в триметилфосфаті(5мл) і обробляли хлористим сульфурилом(0,35г, 2,62ммоль) при 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 45 хвилин, а потім при температурі помешкання протягом години реакційну суміш розбавляли холодною водою(15мл). Отриману маслянисту масу екстрагували сумішшю гексану з етилацетатом. Органічний шар промивали розсолем, сушили і концентрували у вакуумі, одержуючи сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді твердої речовини(0,9г, вихід 117%). Т. пл. 197,2 - 199,1°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,86(s, 1H), 7,38(d, 1H, J=2,7Гц), 7,30(d, 1H, J=2,4Гц), 5,88(q, 1H, J=7,2Гц), 2,65(m, 2H), 1,19(t, 3H, J=7,5Гц). FABLRMS m/z 307(M+H). Анал. Вираховано для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 50,92; H, 3,29. Встановлено: C, 51,00; H, 3,23.

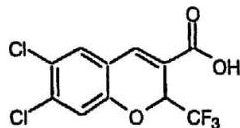
Приклад 30



6-хлор-7-феніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

7-феніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонову кислоту, отриману як описано в Прикладі 26, перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 29. Т. пл. отриманого продукту 185,3 - 187,8°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,94(s, 1H), 7,68(s, 1H), 7,47(m, 5H), 7,06(s, 1H), 5,87(q, 1H, J=6,9Гц). FABLRMS m/z 355(M+H). Анал. Вираховано для C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 57,56; H, 2,84. Встановлено: C, 58,27; H, 3,11.

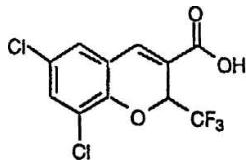
Приклад 31



6,7-дихлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

3,4-дихлорфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 196,1 - 198,3°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,90(s, 1H), 7,74(s, 1H), 7,30(s, 1H), 5,88(q, 1H, J=6,9Гц). FABLRMS m/z 314(M+H). Анал. Вираховано для C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 42,20; H, 1,61. Встановлено: C, 42,31; H, 1,65.

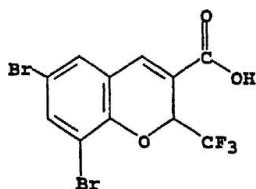
Приклад 32



6,8-дихлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

3,5-дихлорсаліциловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 11, стадії 2 і 3. Т. пл. отриманого продукту 212,8 - 216,8°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,77(s, 1H), 7,41(d, 1H, J=2,4Гц), 7,18(d, 1H, J=2,2Гц), 5,82(q, 1H, J=6,7Гц). FABLRMS m/z 311(M+H). FABHRMS m/z 312,9644(M+H, Вираховано 312,9646). Анал. Вираховано для C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 42,20; H, 1,61. Встановлено: C, 42,50; H, 1,71.

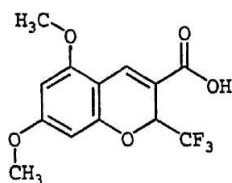
Приклад 33



6,8-дибром-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

3,5-дибромсаліциловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т. пл. отриманого продукту 225 - 226°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,76(s, 1H), 7,74(d, 1H,  $J=2,2\text{Гц}$ ), 7,55(d, 1H,  $J=2,2\text{Гц}$ ), 5,91( $q_{\text{H-F}}$ , 1H,  $J=7,2\text{Гц}$ ). FABHRMS  $m/z$  по 400,8648( $\text{M}+\text{H}^+$ , Розраховано 400,8636). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{Br}_2\text{F}_3\text{O}_3$ : С, 32,87; Н, 1,25. Встановлено: С, 33,47; Н, 1,38.

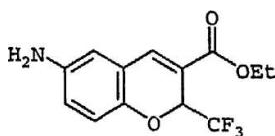
Приклад 34



6,8-диметокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

4,6-диметоксисаліциловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т. пл. отриманого продукту 215 - 217°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,95(s, 1H), 6,18-6,20(m, 2H), 5,65( $q_{\text{H-F}}$ , 1H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 3,87(s, 1H), 3,81(s, 1H). FABHRMS  $m/z$  по 303,0497( $\text{M}+\text{H}^+$ , Розраховано 303,0380). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_5$ : С, 51,33; Н, 3,64. Встановлено: С, 51,19; Н, 3,71.

Приклад 35



Етил-6-аміно-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат

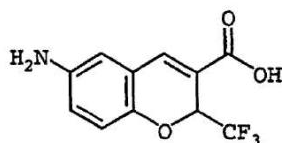
Стадія 1. Одержання етил-6-нітро-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Суміш 5-нітросаліцилового альдегіду(4,80г, 28,7ммоль) і етил-4,4,4-трифторкротонату(6,6г, 39,4ммоль) у безводному диметилформаміді нагрівали до 60°C і обробляли безводним карбонатом калію(3,90г, 28,9ммоль). Розчин витримували при температурі 60°C протягом 20 годин, охолоджували до температури помешкання, розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло. Це масло розчиняли в діетиловому ефірі(5мл) і добавляли гексан до помутніння розчину. Після відстоювання протягом ночі при температурі помешкання був отриманий складний ефір у вигляді жовтих кристалів(0,856г, вихід 7%). Продукт був достатньо чистим для застосування на наступних стадіях без додаткового очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ ) 8,15-8,19(m, 2H), 7,74(s, 1H), 7,09(d, 1H,  $J=8,9\text{Гц}$ ), 5,81(q, 1H,  $J=5,8\text{Гц}$ ), 4,29-4,39(m, 2H), 1,35(t, 3H,  $J=6,0\text{Гц}$ ).

Стадія 2. Одержання етил-6-аміно-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Складний ефір, отриманий на стадії 1(0,345г, 1,08ммоль), перемішували в етанолі(10,0мл) в присутності 10%-ного паладію на активному вугіллі(15мг) під тиском водню 1атм протягом години. Каталізатор відокремлювали фільтруванням, розчинник випарювали у вакуумі. Одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді оранжево-жовтої твердої речовини(0,298г, вихід 95%) із т. пл. 111 - 115°C  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,69(s, 1H), 6,69-6,74(m, 3H), 5,65( $q_{\text{H-F}}$ , 1H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 4,26-4,37(m, 2H), 1,34(t, 3H,  $J=7\text{Гц}$ ). FABHRMS  $m/z$  288,0860( $\text{M}+\text{H}^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$  потребує 288,0847). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ : С, 54,36; Н, 4,21; N, 4,88. Встановлено: С, 54,46; Н, 4,27; N, 4,83.

Приклад 36

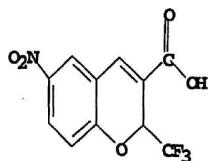


6-аміно-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Етил-6-аміно-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат(Приклад 35, стадія 2) гідролізували для

одержання карбонової кислоти(сполуки, зазначеної в заголовку) за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1, стадія 2. Т. пл. отриманого продукту 126 - 133°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 6,81-6,90(м, 3H), 5,66(q<sub>H-F</sub>, 1H J=7,2Гц). FABHRMS m/z 260,0535(M+H<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub> потребує 260,0534).

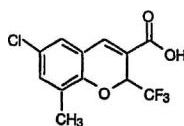
Приклад 37



6-нітро-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

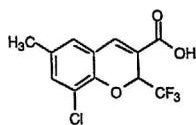
Етил-6-нітро-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилат(Приклад 35, стадія 1) гідролізували для одержання карбонової кислоти(сполуки, зазначеної в заголовку) за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1, стадія 2. Т.пл. отриманого продукту 187-189°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 8,34(d, 1H J=2,6Гц) 8,27(dd, 1H, J=8,7, 2,6Гц), 7,90(s, 1H), 7,09(s, 1H, J=8,7Гц), 5,81(q<sub>H-F</sub> 1H, J=7,2Гц). EIHRMS m/z 289,0177(Розраховано 289,0198). Анал. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>: C, 45,69; H, 2,09; N, 4,84. Встановлено: C, 45,71; H, 2,08; N, 4,75.

Приклад 38



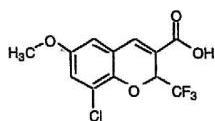
6-хлор-8-метил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота 4-хлор-2-метилфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. отриманого продукту 231,9-233,2°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ ) 7,76(s, 1H), 7,19(d, 1H, J=1,8Гц), 7,09(d, 1H, J=2,4Гц), 5,72(q, 1H, J=6,9Гц), 2,24(s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/282\text{МГц}$ ) -79,2(d, J=6,5Гц). FABLRMS m/z 299(M+Li). FABHRMS m/z 293,0196(M+H, Розраховано 293,0192). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 49,25; H, 2,76. Встановлено: C, 49,37; H, 2,86.

Приклад 39



8-хлор-6-метил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота 2-хлор-4-метилфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. отриманого продукту 226,4-227,4°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ ) 7,79(s, 1H), 7,23(d, 1H, J=1,4Гц), 6,97(d, 1H, J=1,4Гц), 5,77(q, 1H, J=6,8Гц), 2,29(s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/282\text{МГц}$ ) -79,1(d, J=7,3Гц). FABLRMS m/z 291(M-H). EIHRMS m/z 292,0118(M<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Розраховано 292,0114).

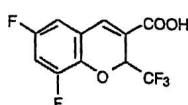
Приклад 40



8-хлор-6-метокси-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

2-хлор-4-метоксифенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. отриманого продукту 204,5-206,9°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ ) 7,78(s, 1H), 6,98(d, 1H J=2,8Гц), 6,71(d, 1H, J=2,8Гц), 5,74(q, 1H, J=6,9Гц), 3,79(s, 3H). FABLRMS m/z 326(M+NH<sub>4</sub>). EIHRMS m/z 308,0053(M<sup>+</sup> Розраховано 308,0063). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 46,70; H, 2,61. Встановлено: C, 46,60; H, 2,68.

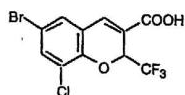
Приклад 41



6,8-дифтор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота 2,4-дифторфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. отриманого продукту 207-211°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ ) 7,63(s, 1H), 6,89-6,72(м, 2H), 5,69(q, 1H J=6,7Гц). Анал. Розраховано

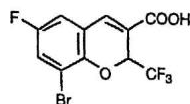
для  $C_{11}H_5O_3F_5$ : С, 47,16; Н, 1,80. Встановлено: С, 47,28; Н, 1,87.

Приклад 42



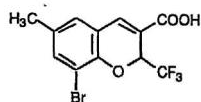
6-бром-8-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота 4-бром-2-хлорфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. отриманого продукту 220,7-221,7°C.  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3$ ) 7,58(s, 1H), 7,44(d, 1H, J=2,2Гц), 7,22(d, 1H, J=2,2Гц), 5,74(q, 1H, J=6,8Гц). Анал. Розраховано для  $C_{11}H_5O_3F_3BrCl$ : С, 36,96; Н, 1,41. Встановлено: С, 37,03; Н, 1,44.

Приклад 43



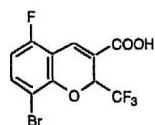
8-бром-6-фтор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота 2-бром-4-фторфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. отриманого продукту вище 300°C.  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3$ ) 7,58(s, 1H), 7,22(dd, 1H J=6,3, 3Гц), 6,88(dd, 1H J=6,1, 3,1Гц), 5,72(q, 1H, J=6,7Гц). Анал. Розраховано для  $C_{11}H_5O_3F_4Br$ : С, 38,74; Н, 1,48. Встановлено: С, 38,82; Н, 1,56.

Приклад 44



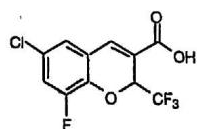
8-бром-6-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота 2-бром-4-метилфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. отриманого продукту 237-238°C.  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3$ ) 7,59(s, 1H), 7,27(m, 1H), 6,91(d, 1H, J=1,4Гц), 5,69(q, 1H, J=6,9Гц), 2,20(s, 3H). Анал. Розраховано для  $C_{12}H_8O_3F_3Br$ : С, 42,76; Н, 2,39. Встановлено: С, 43,34; Н, 2,56.

Приклад 45



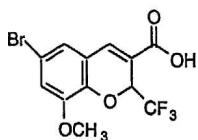
8-бром-5-фтор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота 2-бром-5-фторфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. отриманого продукту 221,7-223,3°C.  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3$ ) 7,81(s, 1H), 7,38(dd, 1H J=7,3, 5,8Гц), 6,58(t, 1H, J=8,9Гц), 5,71(q, 1H, J=6,7). Анал. Розраховано для  $C_{11}H_5O_3F_4Br$ : С, 38,74; Н, 1,48. Встановлено: С, 38,70; Н, 1,54.

Приклад 46



6-хлор-8-фтор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота 4-хлор-2-фторфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. отриманого продукту 190,8-193,0°C.  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3$ ) 7,77(s, 1H), 7,19(d із d, 1H J=2,2 і 9,7Гц), 7,07(t, 1H J=1,8Гц), 5,76(q, 1H, J=6Гц). FABLRMS m/z 295(M-H). EIHRS m/z 295,9876(M<sup>+</sup> Розраховано 295,9863). Анал. Розраховано для  $C_{11}H_5ClF_4O_3$ : С, 44,54; Н, 1,70. Встановлено: С, 44,36; Н, 1,85.

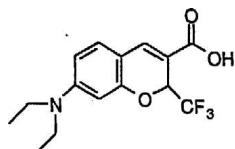
Приклад 47



#### 6-бром-8-метокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

4-бром-2-метоксисаліциловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т.пл. отриманого продукту 244°С (плавиться з розкладанням).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,71 (s, 1H), 7,18 (d, 1H,  $J=2,2\text{Гц}$ ), 7,11 (d, 1H,  $J=2,2\text{Гц}$ ), 5,77 (q<sub>H-F</sub>, 1H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 3,84 (s, 3H). FABLRMS  $m/z$  351 (M-H). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrF}_3\text{O}_5$ : C, 40,82; H, 2,28. Встановлено: C, 40,83; H, 2,30.

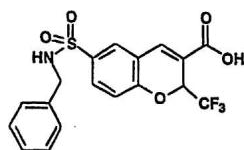
#### Приклад 48



#### 7-(N,N-діетиламіно)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

4-(N,N-діетиламіно)салициловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т.пл. отриманого продукту 214,4-215,4°С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,67 (s, 1H), 7,06 (d, 1H,  $J=8,6\text{Гц}$ ), 6,34 (dd, 1H,  $J=8,6, 2,3\text{Гц}$ ), 5,60 (q<sub>H-F</sub>, 1H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 3,38 (q, 4H,  $J=7,1\text{Гц}$ ), 1,16 (t, 6H,  $J=7,1\text{Гц}$ ). ESHRMS  $m/z$  316 (M+H). FABLRMS  $m/z$  316,1145 (M+H<sup>+</sup>, Розраховано 316,1161). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$ : C, 57,14; H, 5,11; N, 4,44. Встановлено: C, 57,14; H, 5,08; N, 4,44.

#### Приклад 49



#### 6-[[фенілметил)аміно]сульфоніл]-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

##### Стадія 1. Одержання етил-6-хлорсульфоніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Хлорсульфонову кислоту (50,0 мл) охолоджували до -15°С і додавали етил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат (Приклад 10, стадія 2) (6,21 г, 22,83 ммоль). Після перемішування протягом години при температурі -15°С масу підігрівали до температури помешкання і перемішували протягом 16 годин. Отриманий розчин по краплях виливали на лід (500 мл) при інтенсивному перемішуванні й екстрагували діетиловим ефіром (2 рази по 250 мл). Об'єднані ефірні екстракти промивали водою (2 рази по 250 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (2 рази по 250 мл) і розсолом (2 рази по 250 мл). Додавали гексан (50 мл) і сушили розчин над сульфатом натрію. Видаляли розчинник у вакуумі й одержували складний ефір у вигляді твердої речовини жовтого кольору (7,41 г, вихід 87%) із т.пл. 97,2-98,4°С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ ) 7,97 (dd, 1H,  $J=8,6, 2,2\text{Гц}$ ), 7,92 (d, 1H,  $J=2,2\text{Гц}$ ), 7,73 (s, 1H), 7,17 (d, 1H,  $J=2,2\text{Гц}$ ), 5,82 (q<sub>H-F</sub>, 1H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 4,28-4,39 (m, 2H), 1,35 (t, 3H,  $J=7,0\text{Гц}$ ). FABLRMS  $m/z$  376 (M+Li<sup>+</sup>).

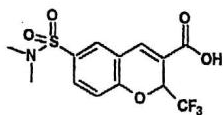
##### Стадія 2. Одержання 6-[[фенілметил)аміно]сульфоніл]-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Сульфохлорид, отриманий на стадії 1 (451,0 мг, 1,22 ммоль), і бензиламін (600 мг, 5,62 ммоль) перемішували в діетиловому ефірі (25 мл) протягом години при температурі помешкання. Промивали розчин 1N хлористоводневою кислотою (двічі по 25 мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (двічі по 25 мл) і розсолом (двічі по 25 мл), сушили над сульфатом натрію і випарювали розчинник досуха у вакуумі. Аміносурфоніл одержували шляхом кристалізації з гексану (431 мг, вихід 84%). Т.пл. 128,2-131,9°С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ ) 7,76 (dd, 1H,  $J=8,4, 2,2\text{Гц}$ ), 7,70 (d, 1H,  $J=2,2\text{Гц}$ ), 7,67 (s, 1H), 7,12-7,30 (m, 5H), (d, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 5,78 (q<sub>H-F</sub>, 1H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 4,68 (m, 2H), 4,19-4,32 (m, 2H), 1,37 (t, 3H,  $J=7,0\text{Гц}$ ). FABLRMS  $m/z$  442 (M+H<sup>+</sup>). FABHRMS  $m/z$  442,0936 (M+H<sup>+</sup>,  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$  Розраховано 442,0916).

##### Стадія 3. Одержання 6-[[фенілметил)аміно]сульфоніл]-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Кислоту одержували шляхом омилювання складного ефіру, отриманого на стадії 2, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1, стадія 2. Т.пл. отриманого продукту 223,3-224,4°С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,31-7,80 (m, 3H), 7,15-7,25 (m, 5H), 7,06 (d, 1H,  $J=8,3\text{Гц}$ ), 5,87 (q<sub>H-F</sub>, 1H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 4,11 (s, 2H). FABLRMS  $m/z$  420 (M+Li<sup>+</sup>). FABHRMS  $m/z$  414,0589 (M+H<sup>+</sup>, Розраховано 414,0623). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ : C, 52,30; H, 3,41; N, 3,39. Встановлено: C, 5,16; H, 3,44; N, 3,32.

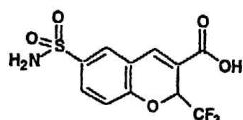
#### Приклад 50



6-[(диметиламіно)сульфоніл]-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Сполуку, зазначену в заголовку, одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 49. Т.пл. отриманого продукту 201,2-202,5°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,90(s, 1H), 7,82(d, 1H,  $J=2,2\text{Гц}$ ), 7,76(dd, 1H,  $J=8,6\text{Гц}$ ,  $2,2\text{Гц}$ ), 7,19(d, 1H,  $J=8,6\text{Гц}$ ), 5,91( $q_{\text{H-F}}$ , 1H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 2,70(s, 6H). FABLRMS  $m/z$  352( $\text{M}+\text{H}^+$ ). FABHRMS  $m/z$  352,0466( $\text{M}+\text{H}^+$ , Розраховано 352,0467). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ : C, 44,45; H, 3,44; N, 3,99. Встановлено: C, 4,42; H, 3,45; N, 3,96.

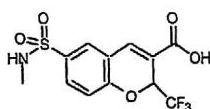
Приклад 51



6-аміносulьфоніл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

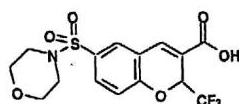
Сполуку, зазначену в заголовку, одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 49. Т.пл. отриманого продукту 187,9-189,8°C  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,58-7,88(m, 3H), 7,12(d,  $J=8,3\text{Гц}$ ), 5,87( $q_{\text{H-F}}$ , 1H,  $J=7,2\text{Гц}$ ). FABLRMS  $m/z$  324( $\text{M}+\text{H}^+$ ). FABHRMS  $m/z$  324,0156( $\text{M}+\text{H}^+$ , Розраховано 324,0154). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_5\text{S} \cdot 0,74 \text{H}_2\text{O}$ : C, 39,26; H, 2,84; N, 4,16. Встановлено: C, 39,33; H, 2,82; N, 4,11.

Приклад 52



6-(метиламіно)сульфоніл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота Сполуку, зазначену в заголовку, одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 49. Т.пл. отриманого продукту 207,6-208,6°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,83-7,97(m, 3H), 7,19(d, 1H  $J=8,5\text{Гц}$ ), 5,91( $q_{\text{H-F}}$ , 1H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 3,11(s, 3H). FABLRMS  $m/z$  338( $\text{M}+\text{H}^+$ ). FABHRMS  $m/z$  338,0331( $\text{M}+\text{H}^+$ , Розраховано 338,0310). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ : C, 42,73; H, 2,99; N, 4,15. Встановлено: C, 42,91; H, 3,06; N, 4,04.

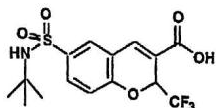
Приклад 53



6-[(4-морфоліно)сульфоніл]-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Сполуку, зазначену в заголовку, одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 49. Т.пл. отриманого продукту 215,2-219,3°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,88(s, 1H), 7,81(d, 1H,  $J=2,2\text{Гц}$ ), 7,74(dd, 1H,  $J=8,6\text{Гц}$ ,  $2,2\text{Гц}$ ), 5,90( $q_{\text{H-F}}$ , 1H  $J=7,2\text{Гц}$ ), 3,54-3,70(m, 4H), 2,94-2,97(m, 4H). FABLRMS  $m/z$  394( $\text{M}+\text{H}^+$ ). FABHRMS 394,0567( $\text{M}+\text{H}^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$  Розраховано 394,0572).

Приклад 54

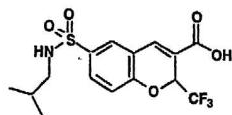


6-[(1,1-диметилетил)аміносulьфоніл]-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Сполуку, зазначену в заголовку, одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 49. Т.пл. отриманого продукту 229,3-233,5°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,82-7,87(m, 3H), 7,12(d, 1H  $J=8,6\text{Гц}$ ), 5,87( $q_{\text{H-F}}$ , 1H  $J=7,2\text{Гц}$ ), 1,18(s, 9H). FABLRMS  $m/z$  380( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ : C, 47,49; H, 4,25; N, 3,69. Встановлено: C, 47,95; H, 4,48; N, 3,55.

Приклад 55

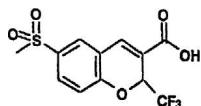




#### 6-[(2-метилпропіл)аміносультоніл]-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Сполуку, зазначену в заголовку, одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 49. Т.пл. отриманого продукту 190,6-192,4°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,77-7,84(m, 3H), 7,13(d, 1H  $J=8,4\text{Гц}$ ), 5,86(q<sub>H-F</sub>, 1H  $J=7,2\text{Гц}$ ), 2,64(d, 2H,  $J=6,8\text{Гц}$ ), 1,66(sept, 1H,  $J=6,6\text{Гц}$ ), (d, 6H,  $J=6,6\text{Гц}$ ). FABLRMS  $m/z$  380( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ : C, 47,49; H, 4,24; N, 3,69. Встановлено: C, 47,61; H, 3,34; N, 3,55.

#### Приклад 56



#### 6-метилсультоніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

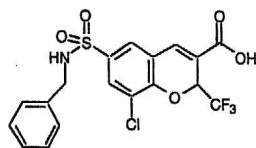
Стадія 1. Одержання 6-хлорсультоніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Хлорсультонінову кислоту(50,0мл) охолоджували до  $-15^\circ\text{C}$  та додавали 2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонову кислоту, отриману, як описано в Прикладі 10(4,0г, 16,7ммоль). Після перемішування протягом години при температурі  $-15^\circ\text{C}$  масу підігрівали до температури помешкання і перемішували протягом 16 годин. Отриманий розчин по краплях виливали на лід(100мл) при інтенсивному перемішуванні й екстрагували діетиловим ефіром(2 рази по 75мл). Об'єднані ефірні екстракти промивали водою(2 рази по 75мл) і розсолем(2 рази по 75мл). Сушили розчин над сульфатом натрію, видаляли розчинник у вакуумі і розтирали твердий залишок із сумішшю гексану й етилацетату(9:1, 100мл). Одержували 6-хлорсультоніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонову кислоту у вигляді твердої речовини білого кольору з т.пл. 169-174°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 8,18(d, 1H  $J=2,7\text{Гц}$ ), 8,06(dd, 1H,  $J=8,7\text{Гц}$ , 2,7Гц), 7,93(s, 1H), 7,28(d, 1H,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 6,00(q, 1H,  $J=6,6\text{Гц}$ ). EILRMS  $m/z$  324,9977( $\text{M}^+$ , Розраховано 324,9994).

Стадія 2. Одержання 6-метилсультоніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Суспензію проміжного продукту - сульфохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 49, стадія 1(493мг, 1,44ммоль), бікарбонату натрію(362мг, 4,32ммоль) і бісультоніту натрію(181мг, 1,44ммоль) у воді(1,5мл) нагрівали при  $60^\circ\text{C}$  протягом 1,5 години, після чого добавляли бромоводню(212мг, 1,55ммоль). Отриману суспензію нагрівали до кипіння з зворотним холодильником, потім добавляли розчин гідроксиду натрію(50%-ний розчин, 0,10мл) і воду(3,0мл). Масу нагрівали зі зворотним холодильником протягом 8 годин, охолоджували до температури помешкання і підкисляли 1N водним розчином хлористоводневої кислоти до pH 1. Екстрагували суміш етилацетатом(2 рази по 25мл). Об'єднані екстракти промивали 1N хлористоводневою кислотою(2 рази по 25мл), водою(2 рази по 25мл) і розсолем(2 рази по 25мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді майже білої твердої речовини(231мг, вихід 50%) із т.пл. 208,3-212,4°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,97(d, 1H  $J=2,2\text{Гц}$ ), 7,91(1H dd,  $J=8,7\text{Гц}$ , 2,2Гц), 7,19(d, 1H,  $J=8,7\text{Гц}$ ), 5,91(q<sub>H-F</sub> 1H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 3,11(s, 1H). HRLRMS  $m/z$  321(M-H). FABLRMS  $m/z$  321(M-H). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_5\text{S}\cdot 0,61\text{H}_2\text{O}$ : C, 43,26; H, 3,09. Встановлено: C, 43,24; H, 3,09.

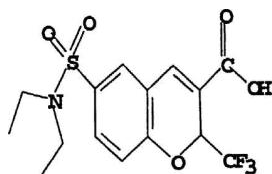
#### Приклад 57



#### 8-хлор-6-[(фенілметил)аміно]сультоніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Сполуку, зазначену в заголовку, одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 49. Т.пл. отриманого продукту 167,0-173,8°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,78(s, 1H), 7,72(d, 1H,  $J=2,0\text{Гц}$ ), 7,64(d, 1H,  $J=2,0\text{Гц}$ ), 7,44(s, 1H), 7,15-7,23(m, 5H), 6,01(q<sub>H-F</sub>, 1H,  $J=7,2\text{Гц}$ ), 4,08-4,15(m, 2H). FABLRMS  $m/z$  454( $\text{M}+\text{Li}^+$ ). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{S}$ : C, 48,28; H, 2,93; N, 3,13. Встановлено: C, xx; H, xx; N, xx.

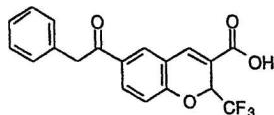
#### Приклад 58



6-N,N-діетиламіносультфоніл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Сполуку, зазначену в заголовку, одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 49. Т.пл. отриманого продукту 238-240°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CD<sub>3</sub>OD/300МГц) 7,88(s, 1H), 7,85(d, 1H J=2,2Гц), 7,79(dd, 1H J=8,5Гц, 2,2Гц), 7,14(d, 1H J=8,5Гц), 5,88(q<sub>H-F</sub>, 1H J=7,2Гц), 3,24(q, 2H, J=7,3Гц), 1,11(t, 3H, J=7,3Гц). FABHRMS m/z 380,0763(M+H<sup>+</sup>, Розраховано 380,0780). Анал. Розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 47,49; H, 4,25; N 3,69. Встановлено: C, 47,62; H, 4,30; N, 3,72.

Приклад 59



6-фенілацетил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

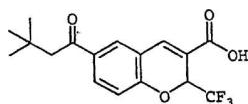
Стадія 1. Одержання етил-6-фенілацетил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонову кислоту, отриману за методикою, описаною в Прикладі 10(1,32г, 4,85ммоль), у хлористому метилені(50мл) охолоджували до 0°C. Додавали хлористий алюміній(2,58г, 19,5ммоль), при цьому утворювався розчин темно-червоного кольору. Додавали по краплях протягом 40хв. розчин феніл ацетил хлориду(1,8г, 12,1ммоль) у 10мл хлористого метилену. Нагрівали масу до температури помешкання і перемішували протягом 16 годин. Виливали реакційну масу на лід(200мл) і екстрагували діетиловим ефіром(2 рази по 100мл). Об'єднували ефірні екстракти, екстрагували водою(1 раз, 100мл), 1N розчином хлористоводневої кислоти(2 рази по 100мл) і насиченим розчином бікарбонату натрію(3 рази по 100мл). Додавали гексан(20мл) і екстрагували розчин розсолон(1 раз, 100мл). Сушили розчин над сульфатом натрію і випарювали розчинник у вакуумі. Сирий продукт очищали флеш-хроматографуванням на силікагелі(елюент - етилацетат) і одержували складний ефір, що кристалізували із суміші діетилового ефіру і гексану(830мг, вихід 44%). Т.пл. отриманого продукту 136,2-138,0°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CD<sub>3</sub>OD/300МГц) 7,98(dd, 2H, J=8,4, 2,0Гц), 7,90(d, 1H, J=2,0Гц), 7,29(s, 1H), 7,22-7,38(m, 5H), 7,02(d, 1H J=8,4Гц), 5,75(q<sub>H-F</sub>, 1H, J=7,2Гц), 4,25-4,40(m, 2H), 4,21(s, 2H), 1,34(t, 3H, J=7,0Гц). FABLRMS m/z 391(M+H<sup>+</sup>).

Стадія 2. Одержання 6-фенілацетил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Карбонова кислота була отримана зі складного ефіру, отриманого на стадії 1, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1, стадія 2. Т.пл. отриманого продукту 159,0-164,0°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CD<sub>3</sub>OD/300МГц) 8,04-8,16(m, 3H), 7,87(s, 1H), 7,05-7,30(m, 5H), 5,86(q<sub>H-F</sub>, 1H, J=7,2Гц), 4,31(s, 2H). FABLRMS m/z 363(M+H<sup>+</sup>). Анал. Розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0,29 H<sub>2</sub>O: C, 62,08; H, 3,73. Встановлено: C, 62,04; H, 4,03.

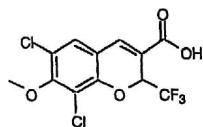
Приклад 60



6-(2,2-диметилпропілкарбоніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Сполуку, зазначену в заголовку, одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 59. Т.пл. отриманого продукту 198-200°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,98-8,06(m, 2H), 7,88(s, 1H), 7,07(d, 1H J=8,9Гц), 5,86(q<sub>H-F</sub>, 1H, J=7,2Гц), 2,88(s, 2H), 1,05(s, 9H). FABHRMS m/z 343,1175(M+H<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub> потребує 343,1157). Анал. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 59,65; H, 5,01. Встановлено: C, 59,70; H, 4,97.

Приклад 61



6,8-дихлор-7-метокси-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання етил-7-метокси-2-трифторметил-бензопіран-2H-3-карбоксилату

4-метоксисаліциловий альдегід(2,38г, 15,64ммоль), карбонат калію(2,16г, 15,64ммоль) і етил-4,4,4-трифторкротонат(2,8мл, 3,16г, 18,77ммоль) розчиняли в диметилформаміді(10мл). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при температурі помешкання, розбавляли водою й екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані ефірні екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло. Це масло розтирали з гексаном, при цьому починалася кристалізація. Відокремлювали тверду фазу шляхом фільтрування з відсмоктуванням і одержували складний ефір у вигляді кристалічної речовини світло-коричневого кольору(1,80г, вихід 38%) із т.пл. 78-80°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) δ 7,69(s, 1H), 7,14(d, 1H, J=8,1Гц) 6,59-6,50(m 2H), 5,68(q, 1H, J=7,1Гц), 4,39-4,24(m, 2H), 3,82(s, 3H), 1,34(t, 3H, J=7,3Гц). FABLRMS m/z 303(M+H). FABHRMS m/z 303,0849(M+H, Розраховано 303,0844). Анал. Розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 55,63; H, 4,34. Встановлено: C, 55,47; H, 4,31.

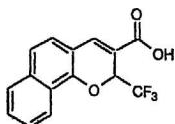
## Стадія 2. Одержання етил-6,8-дихлор-7-метокси-2-трифторметил-бензопіран-2Н-3-карбоксилату

Через розчин складного ефіру, отриманого на стадії 1(1,35г, 4,47ммоль), в оцтовій кислоті(30мл), пропускали при перемішуванні надлишок газоподібного хлору до одержання стійкого жовтого забарвлення розчину. Через 20хв. продували реакційну суміш азотом, при цьому вона набувала солом'яно-жовтого забарвлення. При інтенсивному перемішуванні додавали до суміші цинк(0,86г, 13,40ммоль). Через 45 хвилин додавали додаткову кількість цинку(0,86г, 13,40ммоль) і перемішували реакційну масу протягом ночі. Розбавляли суміш етанолом і фільтрували через діатомову землю. Концентрували фільтрат у вакуумі й одержували кристалічну масу. Цей продукт розчиняли в етилацетаті, промивали 2N хлористоводневою кислотою, розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло. Масло розчиняли в мінімальній кількості ізооктану, викликаючи кристалізацію. Після фільтрування отриманої суспензії з відсмоктуванням одержували продукт у вигляді голчастих кристалів жовтувато-коричневого кольору(1,078г), котрий перекристалізовували з ізооктану. У такий спосіб одержували дихлорзаміщений складний ефір у вигляді жовтувато-коричневих кристалів(0,71г, вихід 43%) із чистотою, достатньою для застосування на наступній стадії без додаткового очищення: т.пл. 113,3-115,1°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,88(s, 1H), 7,63(s, 1H), 6,02(q, 1H, J=6,8Гц), 4,38-4,22(m, 2H), 3,93(s, 3H), 1,31(t, 3H, J=7,1Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /282МГц) -80,00(d, J=7,2Гц).

## Стадія 3. Одержання 6,8-дихлор-7-метокси-2-трифторметил-бензопіран-2Н-3-карбонової кислоти

До розчину дихлорзаміщеного складного ефіру, отриманого на стадії 2(0,686г, 1,848ммоль), у тетрагідрофурані(10мл) і етанолі(3мл) додавали однією порцією гідроксид натрію(0,81мл 2,5М водного розчину, 2,03ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш частково концентрували, розбавляли водою і промивали діетиловим ефіром. Отриману водну фазу продували азотом і підкисляли 2N розчином хлористоводневої кислоти; при цьому розчин каламутнів. Фільтруванням цієї суспензії одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді порошку білого кольору(0,559г, вихід 88%) із т.пл. 195,6-199,1°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ /300МГц) 7,90(s, 1H), 7,64(s, 1H), 6,01(q, 1H, J=6,8Гц), 3,94(s, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ /282МГц) -79,63(d, J=7,1Гц). FABLRMS m/z 349(M+Li). EIHRMS m/z 341,9681( $\text{M}^+$ , Розраховано 341,9673). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_4$ : C, 42,01; H, 2,06. Встановлено: C, 41,76; H, 2,14.

### Приклад 62



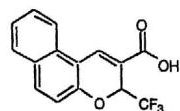
## 2-трифторметил-2Н-нафто[1,2-б]піран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання етил-2-трифторметил-3Н-нафтопіран-карбоксилату Суміш 2-гідрокси-1-нафтоїного альдегіду(8,6г, 0,050ммоль) і етил-4,4,4-трифторкротонату(9,2г, 0,055ммоль) розчиняли в безводному диметилформаміді(ДМФ) і обробляли безводним карбонатом калію(13,8г, 0,100ммоль). Суміш витримували протягом 50 годин при температурі помешкання і розбавляли водою. Екстрагували суміш етилацетатом, промивали об'єднані екстракти розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло(4,8г). Масло очищали вискоєфективною рідиною хроматографією(елюент - суміш гексану з етилацетатом, 30:1). Відповідні фракції концентрували й одержували 1,6г(вихід 10%) складного ефіру нафтопірану у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

## Стадія 2. Одержання 2-трифторметил-3Н-нафтопіран-карбонової кислоти

Розчин складного ефіру, отриманого на стадії 1(0,8г, 2,5ммоль), розчиняли в 40мл етанолу і 10мл тетрагідрофурану, обробляли гідроксидом натрію(2,5N розчин, 10мл, 25ммоль) і перемішували при температурі помешкання протягом 16 годин. Реакційну суміш підкисляли 1,0N хлористоводневою кислотою, при цьому утворювався осад, котрий відокремлювали фільтруванням. Твердий продукт промивали водою(20мл) і одержували 0,7г(вихід 95%) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді твердої речовини жовтого кольору з т.пл. 245,9-248,6°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 8,57(s, 1H), 8,28(d, 1H J=8,7Гц), 8,3(d, 1H J=9,0Гц), 7,93(d, 1H, J=8,7Гц), 7,67(m, 1H), 7,50(m, 1H), 7,28(d, 1H, J=9,0Гц), 5,96(q<sub>H-F</sub>, 1H, J=7,2Гц), FABHRMS m/z 295,0561(M+H, Розраховано 295,0582). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3 + 3,31\% \text{H}_2\text{O}$ : C, 59,21; H, 3,35. Встановлено: C, 59,17; H, 3,07.

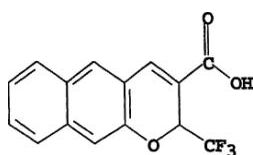
### Приклад 63



## 2-трифторметил-3Н-нафто[2,1-б]піран-3-карбонова кислота

2-гідрокси-1-нафтоїний альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т.пл. отриманого продукту 244,7-249,8°C  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ /300МГц) 8,61(s, 1H), 8,09(d, 1H, J=8,3Гц), 7,90(d, 1H, J=8,9Гц), 7,82(d, 1H, J=8,3Гц), 7,63(t, 1H, J=8,1Гц), 7,47(t, 1H J=8,1Гц), 7,23(d, 1H, J=9,1Гц), 5,84(q, 1H, J=6,8Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ /282МГц) -79,56(d, J=7,3Гц). FABLRMS m/z 295(M+H). FABHRMS m/z 295,0560(M+H, Розраховано 295,0582). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$ : C, 61,23; H, 3,08. Встановлено: C, 60,85; H, 3,12.

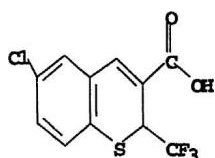
#### Приклад 64



#### 2-трифторметил-2H-нафто[2,3-b]піран-3-карбонова кислота

3-гідроксинафталін-2-карбонову кислоту перетворювали в 3-гідроксинафталін-2-карбоксальдегід за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 24, стадії 1 і 2. 3-гідроксинафталін-2-карбоксальдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Отриманий продукт плавиться з розкладанням при температурі понад 300°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,99(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,84(d, 1H, J=8,2Гц), 7,74(d, 1H, J=8,2Гц), 7,50(t, 1H, J=8,2Гц), 7,39(t, 1H, J=8,2Гц), 7,34(s, 1H), 5,77(q, 1H, J=6,6Гц). EIHMS m/z 294,0474( $\text{M}^+$ , Розраховано 294,0504).

#### Приклад 65



#### 6-хлор-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота

##### Стадія 1. Синтез 5-хлортіосаліцилового альдегіду

Тетраметилетилендіамін(ТМЕДА)(10,44мл, 8,035г, 69,15ммоль) додавали за допомогою шприца до розчину n-бутиллітію(43,22мл 1,6М розчину в гексані, 69,15ммоль) і суміш швидко охолоджували до 0°C. Додавали при перемішуванні протягом години розчин 4-хлортіофенолу(5,00г, 34,57ммоль) в циклогексане(25мл). Отриману суспензію жовтувато-коричневого кольору перемішували протягом ночі при температурі помешкання, охолоджували до 0°C і додавали за допомогою шприца протягом 2 хвилин диметилформамід(2,94мл, 2,78г, 38,03ммоль). Отриману клейку масу перемішували при температурі помешкання протягом 30 годин і одержували суспензію порошку. Додавали до реакційної маси суміш 2N хлористоводневої кислоти з льодом до досягнення кислої реакції(pH=1). У процесі підкислювання маса нагрівалася і набувала спочатку червоного забарвлення, а потім блідо-жовтого. Цю суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи прозоре червоно-коричнєве масло. Це масло розтирали з гексаном, одержуючи червоно-коричневий напівтвердий продукт. Цей продукт очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі(елюент - суміш гексану з хлористим метилом, 1:1) і одержували 5-хлортіосаліциловий альдегід(0,858г, вихід 14%) у вигляді інтенсивно пофарбованої жовтої твердої речовини, придатної для подальшого застосування без додаткового очищення.

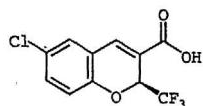
##### Стадія 2. Одержання етил-6-хлор-2-трифторметил-бензо-1-тіопіран-2-Н-3-карбоксилату

5-хлортіосаліциловий альдегід, отриманий на стадії 1(0,84г, 4,86ммоль), додавали до диметилформаміду(3мл) і етил-4,4,4-трифторкротонату(1,10мл, 1,22г). При перемішуванні додавали карбонат калію(0,67г, 4,86ммоль), при цьому реакційна маса одержувала темно-червоне забарвлення. Після перемішування протягом ночі при температурі помешкання масу розбавляли діетиловим ефіром і промивали послідовно водою, насиченим розчином бікарбонату калію, 0,25М водним розчином бісульфіту калію і розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло. Це масло очищали методом флеш-хроматографії(елюент — суміш гексану з етилацетатом, 5:1) і після концентрування одержували етил-6-хлор-2-трифторметил-бензо-1-тіопіран-2-Н-3-карбоксилат у вигляді яскраво-жовтогарячої твердої речовини(0,492г, вихід 31%) із т.пл. 94,6-97,4°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6/300\text{МГц}$ )  $\delta$  8,01(s, 1H), 7,71(d, 1H, J=2,2Гц), 7,50(d, 1H, J=8,5Гц), 7,44(d із d, 1H, J=2,3Гц, 8,3Гц), 5,07(q, 1H, J=8,5Гц), 4,42-4,23(m, 2H), 1,35(t, 3H, J=7,1Гц). FABLRMS m/z 329( $\text{M}^+\text{Li}$ ).

##### Стадія 3. Одержання 6-хлор-2-трифторметил-бензо-1-тіопіран-2-Н-3-карбонової кислоти

До розчину складного ефіру, отриманого на стадії 2(0,413г, 1,280ммоль), у суміші тетрагідрофурану, етанолу і води(7:2:1, 10мл) додавали при перемішуванні розчин гідроксиду натрію(0,56мл 2,5N розчину, 1,408ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну масу частково концентрували у вакуумі для видалення органічних розчинників, розбавляли водою і промивали декількома порціями діетилового ефіру. Водну фазу підкисляли при перемішуванні концентрованою хлористоводневою кислотою, при цьому випадав пластивчастий осад жовтого кольору. Після фільтрування суспензії з відмокуванням одержували 6-хлор-2-трифторметил-бензо-1-тіопіран-2-Н-3-карбонову кислоту у вигляді жовтого порошку(0,25г, вихід 66%) із Т.пл. 188,8-198,7°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6/300\text{МГц}$ )  $\delta$  8,02(s, 1H), 7,71(d, 1H, J=2,2Гц), 7,50(d, 1H, J=8,5Гц), 7,44(d із d, 1H, J=2,2, 8,5Гц), 5,05(q, 1H, J=8,6Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР(ацетон- $d_6/282\text{МГц}$ )  $\delta$  -75,22(d, J=8,7Гц). FABLRMS m/z 301( $\text{M}^+\text{Li}$ ); ESLRMS(neg. іон) m/z 293( $\text{M}^-\text{H}$ ).

#### Приклад 66



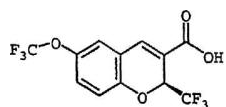
(S)-6-хлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота. До розчину 6-хлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти, отриманої за методикою, описаною в Прикладі 1, стадія 2(12,00г, 43,07ммоль), і (S)-(-)- $\alpha$ -метилбензиламіну(2,61г, 21,54ммоль,) у метил-трет-бутиловому ефірі(30мл) повільно додавали n-гептан(200мл) до помутніння суміші. Нагрівали суміш на паровій бані до кипіння і залишали стояти на 24 години, за цей час утворювалися кристали. Фільтруванням суспензії виділяли кристалічний продукт(5,5г), що перекристалізовували з метил-трет-бутилового ефіру(30мл) і n-гептану(200мл), одержуючи після фільтрування тверду речовину білого кольору(3,1г). Цей продукт розчиняли в етилацетаті(100мл) і промивали 1N хлористоводневою кислотою(50мл) і розсолем(2 рази по 50мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи тверду білу речовину. Після перекристалізації з метил-трет-бутилового ефіру і n-гептану одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді ізомеру високого ступеня збагачення - твердої речовини білого кольору(2,7г, вихід 45%) із т.пл. 126,7-128,9°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ /300МГц) 7,78(s, 1H), 7,3-7,1(m, 3H), 6,94(d, 1H, J=8,7Гц), 5,66(q, 1H, J=6,9Гц). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_3\text{F}_3\text{Cl}$ : C, 47,42; H, 2,17; N, 0,0. Встановлено: C, 47,53; H, 2,14; N, 0,0.

Відповідно до визначення, оптична чистота цієї сполуки перевищує 90%.

Методика визначення оптичної чистоти

До розчину вільної кислоти(сполуки, зазначеної в заголовку)(0,005г, 0,017ммоль) в етилацетаті(1,5мл) додавали в пробірці(триметилсиліл)діазометан(30мл 2,0N розчину в гексані, 60ммоль). Отриманий жовтий розчин нагрівали до початку слабкого кипіння, давали охолитися до температури помешкання і потім залишали стояти на 0,08 години. При інтенсивному перемішуванні додавали до розчину 1N водний розчин хлористоводневої кислоти(1,5мл). Розділяли шари, пробу етилацетатного шару(0,3мл) переносили в пробірку, концентрували в струмі азоту, розбавляли гексаном(до загального обсягу 1мл) і аналізували пробу(10мкл) методом хроматографії на хіральному сорбенті. Для високоефективної рідинної хроматографії використовували колонку фірми Daicel типу ChiralPak AD з елююванням 10% ізопропанолу в гексані при швидкості потоку 0,5мл/хв.; детектор УФ(254нм).

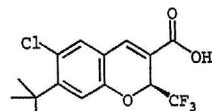
Приклад 67



(S)-6-трифторметокси-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

До розчину 6-трифторметокси-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти, отриманої за методикою, описаною в Прикладі 16(17,72г, 54,00ммоль), і (-)-цинхонідину(7,95г, 27,04ммоль,) у метил-трет-бутиловому ефірі(100мл), нагрітому на паровій бані, додавали n-гептан(200мл). Нагрівали суміш на паровій бані до кипіння і залишали стояти на 4 години, за цей час утворювалися кристали. Фільтруванням суспензії виділяли кристалічний продукт(18,7г), що розчиняли в 2-бутаноні(30мл) і додавали n-гептан(500мл). Після стояння протягом 16 годин суспензію фільтрували, відокремлюючи тверду речовину білого кольору(10,3г). Цей продукт розчиняли в етилацетаті(150мл), промивали 1N хлористоводневою кислотою(100мл) і розсолем(2 рази по 50мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отримано в'язке масло жовтого кольору(5,2г, вихід 59%).  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,16(s, 1H), 6,77(d, 1H, J=2,7Гц), 6,94(d, 1H, J=8,7Гц), 6,64(m, 1H), 6,39(d, 1H, J=8,7Гц), 5,13(q=7,2Гц). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_4\text{F}_6$ : C, 43,92; H, 1,84; N, 0,0. Встановлено: C, 43,79; H, 1,83; Cl, 0,0. Відповідно до визначення, оптична чистота цієї сполуки перевищує 90%. Оптичну чистоту визначали за методикою, описаною в Прикладі 66.

Приклад 68

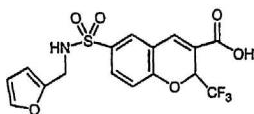


(S)-6-хлор-7-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

До розчину 6-хлор-7-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти, отриманої за методикою, описаною в Прикладі 8(11,4г, 34,1ммоль), і (S)-(-)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу(2,57г, 17,00ммоль) додавали n-гептан(200мл) і залишали суміш стояти на 16 годин. Отриману суспензію фільтрували, відокремлюючи тверду речовину(3,8г). Цей продукт перекристалізовували з 2-бутанону(20мл) і n-гептану(200мл), одержуючи після фільтрування білу тверду речовину(3,0г). Цю речовину розчиняли в етилацетаті(100мл), промивали 1N хлористоводневою кислотою(50мл) і розсолем(2 рази по 50мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи твердий продукт білого кольору. Цей продукт перекристалізовували з n-гептану й одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді білих кристалів високого ступеня оптичної чистоти(1,7г, вихід 30%) із т.пл. 175,4-176,9°C.

$^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,86(s, 1H), 7,52(s, 1H), 7,12(s, 1H), 5,83(q, 1H,  $J=7,1$ Гц), 1,48(s, 9H). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{F}_3\text{Cl}$ : C, 53,83; H, 4,22; N, 0,0; Cl, 10,59. Встановлено: C, 53,78; H, 4,20; N, 0,0; Cl, 10,65. Оптична чистота продукту, відповідно до визначення, перевищує 90%. Оптичну чистоту визначали за методикою, описаною в Прикладі 66.

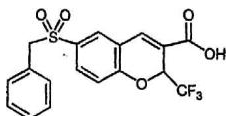
Приклад 69



6-[(2-фуранілметил)аміно]сульфоніл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Сполуку, зазначену в заголовку, одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 49. Т.пл. отриманого продукту 170-173°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}$ /300МГц) 7,78(s, 1H), 7,66-7,76(m, 2H), 7,18-7,22(m, 1H), 7,00-7,08(m, 1H), 6,12-6,18(m, 1H), 6,02-6,06(m, 1H), 5,85(q, 1H,  $J=7,0$ Гц), 4,13(s, 2H). EIHRMS  $m/z$  403,0332( $\text{M}^+$ , Розраховано 403,0337).

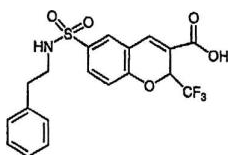
Приклад 70



6-[(фенілметил)сульфоніл]-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 56. Т.пл. отриманого продукту 172-176°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}$ /300МГц) 7,73(s, 1H), 7,43-7,56(m, 2H), 7,21-7,33(m, 3H), 7,20-7,21(m, 3H), 5,88(q, 1H,  $J=7,0$ Гц), 4,83(s, 2H). EIHRMS  $m/z$  398,0436( $\text{M}^+$ , Розраховано 398,0436).

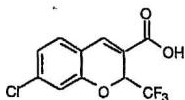
Приклад 71



6-[(фенілетил)аміно]сульфоніл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 49. Т.пл. отриманого продукту 187-190°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}$ /300МГц) 7,82(s, 1H), 7,74-7,90(m, 2H), 7,08-7,29(m, 6H), 5,89(q, 1H,  $J=6,8$ Гц), 3,12(t, 2H,  $J=7,3$ Гц), 2,72(t,  $J=7,3$ Гц). EIHRMS  $m/z$  427,0675( $\text{M}^+$ , Розраховано 427,0701).

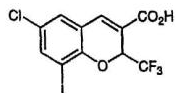
Приклад 72



7-хлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

4-хлорсаліцилову кислоту перетворювали в 3-хлорсаліциловий альдегід за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 24, стадії 1 і 2. 3-хлорсаліциловий альдегід був перетворений у сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т.пл. отриманого продукту 175,2-177,6°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,90(s, 1H), 7,51(d, 1H,  $J=7,8$ Гц), 7,12(m, 2H), 5,86(q $_{\text{H-F}}$ , 1H,  $J=7,2$ Гц). FABHRMS  $m/z$  285,0114( $\text{M}+\text{Li}$ , Розраховано 285,0118). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{O}_3$ : C, 47,42; H, 2,17; Cl, 12,72. Встановлено: C, 47,54; H, 2,37; Cl, 12,85.

Приклад 73



6-хлор-8-йод-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання 3-йод-5-хлорсаліцилового альдегіду До розчину 5-хлорсаліцилового альдегіду(100г, 0,638моль) у диметилформаміді(400мл) додавали N-йодсукцинімід(144,0г, 0,641моль). Реакційну суміш перемішували протягом двох діб при температурі помешкання. Додавали додаткову

кількість N-йодсукциніміду(20г, 0,089моль) і продовжували перемішування ще протягом двох діб. Розбавляли реакційну масу етилацетатом(1л), промивали хлористоводневою кислотою(300мл, 0,1N розчин), водою(300мл), тіосульфатом натрію(300мл, 5%-ний розчин) і розсолом(300мл). Після промивання сушили суміш над сульфатом магнію і випарювали розчинник досуха, одержуючи необхідний альдегід у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору(162г, вихід 90%) із Т.пл. 84,8-86,7°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 11,67(s, 1H), 9,71(s, 1H), 7,92(d, 1H, J=2,5Гц), 7,54(d, 1H, J=2,6Гц). FABLRMS m/z 281,0(M-H). ESHRMS m/z 280,8851(M-H, Розраховано 280,88630).

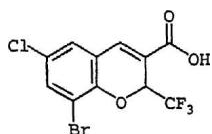
Стадія 2. Одержання етил-6-хлор-8-йод-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

5-хлор-3-йодсалициловий альдегід, отриманий на стадії 1(20г, 70,8ммоль), етил-4,4,4-трифторкротонат(17,85г, 106ммоль) і триетиламін(14,33г, 142ммоль) розчиняли в диметилсульфоксиді(200мл). Перемішували реакційну масу протягом 3 діб при температурі 90°C. Потім реакційну суміш виливали в етилацетат(800мл) і екстрагували 10%-ною хлористоводневою кислотою(2 рази по 200мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію(2 рази по 200мл) і водою(2 рази по 200мл). Розчин в етилацетаті сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали, одержуючи тверду речовину коричневого кольору. Продукт очищали, пропускаючи через шар діоксиду кремнію, вимиваючи його сумішшю етилацетату з гексаном(1:20). Після випарювання розчинника одержували твердий продукт жовтого кольору, що перекристалізовували з гексану, й одержували зазначений у заголовку складний ефір у вигляді білої твердої речовини(19,61г, вихід 64%) із т.пл. 92,1-93,9°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,71(d, 1H J=2,2Гц), 7,56(s, 1H), 7,20(d, 1H, J=2,2Гц), 5,81(d, 1H, J=6,7Гц), 4,37-4,29(m, 2H), 1,35(t, 3H, J=7,2Гц). FABLRMS m/z 431,9(M-H). EIHRMS m/z 431,9269(M-H, Розраховано 431,9237).

Стадія 3. Одержання 6-хлор-8-йод-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 2, перетворювали в кислоту за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1, стадія 2. Т.пл. отриманого продукту 220-223°C <sup>1</sup>H ЯМР(CD<sub>3</sub>OD/300МГц) 7,77(d, 1H J=2,2Гц), 7,71(s, 1H), 7,41(d, 1H, J=2,2Гц), 5,87(q, 1H, J=7,0Гц). EIHRMS m/z 403,8893(M-H, Розраховано 403,8924). Анал. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 32,66; H, 1,25. Встановлено: C, 33,13; H, 1,29.

Приклад 74



8-бром-6-хлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

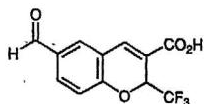
Стадія 1. Одержання етил-8-бром-6-хлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

Суміш 3-бром-5-хлорсалицилового альдегіду(1,9г, 4,2ммоль), карбонату калію(0,58г, 4,2ммоль) і етил-4,4,4-трифторкротонату(0,79г, 4,7ммоль) перемішували в N,N-диметилформаміді(5мл) при температурі 95°C протягом 18 годин. Додавали воду(100мл) і екстрагували масу ефіром(3 рази по 50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали гідроксидом натрію(10мл) і водою(2 рази по 50мл). Після висушування над сульфатом магнію і концентрування суміш фільтрували через шар діоксиду кремнію, вимиваючи сумішшю етилацетату з гексаном(1:4). Елюат концентрували й отриманий ясно-жовтий твердий продукт кристалізували з холодного гексану(0,43г, вихід 26%). Т.пл. продукту 101,0-102,2°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,90(s, 1H), 7,65(d, 1H, J=2,4Гц), 7,61(d, 1H, J=2,4Гц), 6,03(q<sub>HF</sub>, 1H J=6,9Гц), 4,34(m, 2H), 1,33(t, 3H, J=7,5Гц). ESHRMS 384,9435(M-H, Розраховано 384,9454). Анал. Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 40,50; H, 2,35. Встановлено: C, 40,61; H, 2,40.

Стадія 2. Одержання 8-бром-6-хлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Етил-8-бром-6-хлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилат(0,3г), етанол(15мл), тетрагідрофуран(10мл) і розчин гідроксиду натрію(10мл, 2,5N розчин) перемішували при температурі помешкання протягом 16 годин. Додавали хлористоводневу кислоту(1N розчин) до кислої реакції маси по універсальному індикаторному папері. При додаванні води(50мл) випадав осад, що відокремлювали фільтруванням і одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді твердої речовини білого кольору(0,2г, вихід 72%) із Т.пл. 227,8-228,9°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,90(s, 1H), 7,65(dd, 2H, J=2,4Гц і J=28,8Гц), 6,00(q<sub>HF</sub>, 1H J=7,2Гц). FABHRMS m/z 356,9134(M+H, Розраховано 356,9141). Анал. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>BrClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 36,96; H, 1,41. Встановлено: C, 37,05; H, 1,33.

Приклад 75



6-форміл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання етил-6-форміл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

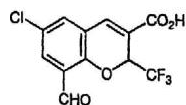
У круглодонну колбу місткістю 50мл завантажували 5-форміл-салициловий альдегід(3,21г, 21,39ммоль), етил-4,4,4-трифторкротонат(3,50мл, 3,96г, 23,53ммоль), диметилформамід(15мл) і карбонат калію(2,95г, 21,39ммоль). Суміш нагрівали при 60°C протягом 12 годин. Додавали додаткову кількість етил-4,4,4-трифторкротонату(3,50мл, 3,96г, 23,53ммоль) і нагрівали реакційну масу при 75°C протягом 16 годин. Після охолодження до температури помешкання суміш розподіляли між водою і діетиловим ефіром. Органічну

фазу промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, розчином бісульфату калію(0,25М) і розсоллом, після чого обробляли знебарвлюючим вугіллям(при обережному підігріві). Отриману суспензію чорного кольору сушили над сульфатом магнію, фільтрували з відсмоктуванням через шар діатомової землі і концентрували у вакуумі, одержуючи кристалічну масу жовтогарячого кольору. Цей продукт перекристалізовували з гарячого гексану й одержували складний ефір(1,51г, вихід 24%) у вигляді жовтогарячих кристалів із т.пл. 84,3-86,2°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 9,96(s, 1H), 8,06(d, 1H, J=2Гц), 8,02(s, 1H) 7,99(dd, 1H, J=8,2Гц, 2,0Гц), 7,24(d, 1H J=8,5Гц), 5,99(q, 1H J=7,1Гц), 4,43-4,25(m, 2H), 1,34(t, 3H, J=7,3Гц). FABLRMS m/z 301(M+H). EHRMS m/z 300,0605(M<sup>+</sup>, Розраховано 300,0609). Анал. Розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 56,01; H, 3,69. Встановлено: C, 56,11; H, 3,73.

Стадія 2. Одержання 6-форміл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 1, перетворювали в кислоту за методикою, аналогічно описаній в Прикладі 1, стадія 2. Т.пл. отриманого продукту 211,3-215,7°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 9,97(s, 1H), 8,07(d, 1H J=2,0Гц), 8,03(s, 1H), 8,00(dd, 1H J=8,3Гц, 2,0Гц), 7,25(d, 1H, J=8,5Гц), 5,98(q, 1H, J=6,9Гц). FABLRMS m/z 273(M+H). EHRMS m/z 272,0266(M<sup>+</sup>, Розраховано 272,0296). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 52,95; H, 2,59. Встановлено: C, 52,62; H, 2,58.

Приклад 76



6-хлор-8-форміл-2-ірифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання 4-хлор-2,6-біс(гідроксиметил)фенолу Гідроксид калію(84,82г, 1,30моль) розчиняли у воді(200мл) у тригорлій круглодонній колбі місткістю 2л, обладнаній термopapapoю, механічною мішалкою і пробкою. Додавали при перемішуванні 4-хлорфенол(128,56г, 1,0моль), охолоджуючи колбу в крижаній бані; температура маси при цьому підвищувалася до 26°C. Додавали частинами формалін(230мл 37%-ного водного розчину, 2,83моль), підтримуючи температуру маси не вище 25°C. Потім реакційну суміш витримували при температурі 35°C протягом 48 годин. Додавали до маси водний розчин оцтової кислоти(80,0мл, 84,1г, 1,40моль у 800мл води), при цьому маса каламутніла. Фільтруванням із відсмоктуванням відокремлювали жовтувато-коричневу тверду речовину. Цю речовину розмішували з ацетоном(100мл) і відокремлювали нерозчинний залишок фільтруванням із відсмоктуванням. Розчин розбавляли гексаном і одержували послідовно декілька порцій діолу у вигляді тонких голок жовтувато-коричневого кольору(35,0г, вихід 19%). Т.пл. 160,6-163,3°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>, NaOD, D<sub>2</sub>O/300МГц) 6,69(s, 2H), 4,48(s, 4H), 7,88(d, 1H, J=2,6Гц), 7,75(d, 1H, J=2,6Гц), 6,08(q, 1H, J=6,9Гц). ESHRMS 206(M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>). ESHRMS 187,0131(M-H Розраховано 187,0162).

Стадія 2. Одержання 5-хлор-3-формілсаліцилового альдегіду До суспензії діолу, отриманого на стадії 1(33,0г, 0,18моль), у хлороформі(1,5л) у круглодонній колбі місткістю 2л додавали при перемішуванні діоксид марганцю(139г, 1,60моль) і отриману суміш нагрівали при слабкому кипінні зі зворотним холодильником протягом 10 годин. Залишали масу для довільного охолодження до температури помешкання, фільтрували через шар діатомової землі, концентрували у вакуумі, сорбірували на силікагелі й очищали флеш-хроматографією(елюент — суміш гексану з етилацетатом), одержуючи діальдегід у вигляді порошку гірничного кольору(22,42г, вихід 67%) із т.пл. 120,7-122,8°C. Речовина мала достатню ступінь чистоти для використання на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3. Одержання етил-6-хлор-8-форміл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

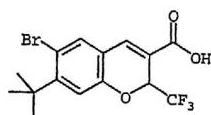
Суміш діальдегіду, отриманого на стадії 2(1,13г, 6,14ммоль), диметилсульфоксиду(6мл), етил-4,4,4-трифторкротонату(1,37мл, 1,55г, 9,21ммоль) і триетиламіну(1,71мл, 1,24г, 12,28ммоль) нагрівали при перемішуванні при 80°C протягом 8 годин у круглодонній колбі зі зворотним холодильником. Після охолодження до температури помешкання реакційну масу розбавляли діетиловим ефіром(100мл) і промивали отриману суміш водним розчином бікарбонату натрію(3 рази по 75мл), 1N розчином хлористоводневої кислоти(3 рази по 70мл) і розсоллом(1 раз, 75мл). Сушили розчин над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи жовтувато-коричневий порошок. Цей продукт розчиняли в гарячій суміші гексану з етилацетатом і фільтрували для відділення нерозчинного залишку. При охолодженні фільтрату відбувалася кристалізація, і після фільтрування з відсмоктуванням одержували необхідний складний ефір у вигляді жовтувато-коричневих кристалів(0,726г, вихід 35%). Т.пл. 118,1-119,7°C. Продукт був достатньо чистим для використання на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 4. Одержання 6-хлор-8-форміл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

До розчину складного ефіру, отриманого на стадії 3(0,284г, 0,849ммоль), у суміші тетрагідрофурану, етанолу і води(7:2:1, 5мл) додавали при перемішуванні водний розчин гідроксиду натрію(0,41мл 2,5М розчину, 1,02ммоль). Після перемішування протягом 40 годин суміш частково концентрували у вакуумі для видалення органічних розчинників, розбавляли водою, промивали діетиловим ефіром, продували азотом для видалення залишкового діетилового ефіру і підкисляли концентрованою хлористоводневою кислотою; при цьому утворювалася суспензія. Після фільтрування з відсмоктуванням одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді біло-жовтого порошку(0,160г, вихід 23%). Т.пл. 243,2-252,4°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 10,39(s, 1H), 7,98(s, 1H), 7,88(d, 1H, J=2,6Гц), 7,75(d, 1H, J=2,6Гц), 6,08(q, 1H, J=6,9Гц). FABLRMS m/z 307(M+H). ESHRMS m/z 304,9839(M-H, Розраховано 304,98280). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 47,01; H, 1,97. Встановлено: C, 46,64; H, 1,86.



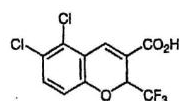
### Приклад 77



#### 6-бром-7-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

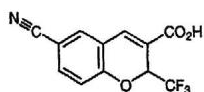
Суміш 7-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоної кислоти, отриманої за методикою, описаною в Прикладі 12 (0,6г, 2ммоль), хлороформу (50мл), залізних ошурків (0,01г, 0,2ммоль) і бромі (0,48г, 3,00ммоль) нагрівали при перемішуванні зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Давали суміші остудитися і промивали її розсолем (2 рази по 50мл). Після висушування над сульфатом магнію суміш фільтрували, концентрували у вакуумі і кристалізували залишок із суміші ефіру з гексаном, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (0,5г, вихід 66%) із т.п. 198,6-199,9°C. <sup>1</sup>H ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,85(s, 1H), 7,72(s, 1H), 7,13(s, 1H), 5,83(q, 1H, J=7,2Гц), 1,5(s, 9H). Анал. Розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>Br: C, 47,52; H, 3,72; N, 21,07. Встановлено: C, 47,42; H, 3,68; N, 21,15.

### Приклад 78



5,6-дихлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота 5,6-дихлорсаліциловий альдегід одержували за методикою, описаною в патенті США №3794734(1974). Цей саліциловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т.пл. отриманого продукту 211,5-213,5°C. <sup>1</sup>H ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 8,09(s, 1H), 7,63(d, 1H J=8,9Гц), 7,12(d, 1H, J=8,9Гц), 5,94(q, 1H, J=7,0Гц). ESHRMS 311(M-H). EIHRMS m/z 311,9583(M<sup>+</sup>, Розраховано 311,9568). Анал. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 42,20; H, 1,61. Встановлено: C, 42,33; H, 1,67.

### Приклад 79



#### 6-ціан-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

##### Стадія 1. Одержання етил-6-[(гідроксиміно)метил]-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

У круглодонну колбу місткістю 50мл завантажували солянокислий гідроксидамін (0,255г, 3,67ммоль), етил-6-форміл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий за методикою, описаною в Прикладі 75, стадія 1 (1,00г, 3,34ммоль), ацетат натрію (0,301г, 3,67ммоль), етанол (10мл) і воду (2мл). Перемішували реакційну масу при температурі помешкання протягом 18 годин, потім розбавляли її водою і діетиловим ефіром. Розділяли шари і промивали органічну фазу водою, розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи напівкристалічну масу жовтогарячого кольору. Перекристалізацією цього продукту з гарячого етилацетату і з октану одержували необхідний оксим (0,578г, вихід 55%). Т.пл. 113,0-116,2°C. <sup>1</sup>H ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 10,46(s, ca. 1 exch.), 8,11(s, 2H), 7,92(s, 1H), 7,72(d, 1H, J=2Гц), 7,68(dd, 1H, J=8,5Гц, 2,0Гц), 7,07(d, 1H, J=8,5Гц), 5,89(q, 1H, J=7,1Гц), 4,43-4,22(m, 2H), 1,34(9t, 3H, J=7,3Гц). FABLRMS m/z 316(M+H). EIHRMS m/z 315,0719(M<sup>+</sup>, Розраховано 315,0733). Анал. Розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>: C, 53,34; H, 3,84; N, 4,44. Встановлено: C, 53,85; H, 3,90; N, 4,19.

##### Стадія 2. Одержання етил-6-ціан-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

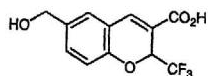
До розчину оксиму, отриманого на стадії 1 (0,264г, 0,840ммоль), у діоксані (4,5мл) у грушоподібній колбі місткістю 25мл додавали при перемішуванні трифтороцтовий ангідрид (0,130мл, 0,194г, 0,924ммоль) і триетиламін (0,140мл, 0,102г, 1,008ммоль). Перемішували масу при температурі помешкання протягом 12 годин, а потім нагрівали при 85°C протягом 4 годин. Після охолодження до температури помешкання додавали водний розчин хлористоводневої кислоти (50мл, 1N розчин) і екстрагували отриману суміш етил ацетатом. Екстракт промивали охолодженою 1N хлористоводневою кислотою, розсолем, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло блідо-жовтого кольору. Це масло знову вводили в реакцію при аналогічних умовах. Після розчинення масла в діоксані (4,5мл) додавали трифтороцтовий ангідрид (0,130мл, 0,194г, 0,924ммоль) і триетиламін (0,140мл, 0,102г, 1,008ммоль). Після перемішування при температурі помешкання протягом 3 годин додавали додаткову кількість триетиламіну (0,50мл, 0,36г, 3,6ммоль) і нагрівали масу при 85°C протягом 3 годин. Після охолодження до температури помешкання додавали водний розчин хлористоводневої кислоти (50мл, 1N розчин) і екстрагували отриману суміш етилацетатом. Екстракт промивали охолодженою 1N хлористоводневою кислотою, розсолем, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло блідо-жовтого кольору. При додаванні гексану відбувалася кристалізація, і шляхом фільтрування з відсмоктуванням одержували зазначену в заголовку сполуку (0,101г, вихід 40%) у

вигляді порошку жовтого кольору з т.пл. 101,6-106,1°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,97(d, 1H, J=2,2Гц), 7,95(s, 1H), 7,82(dd, 1H, J=8,5Гц, 2,0Гц), 7,24(d, 1H, J=8,5Гц), 6,01(q, 1H, J=7,1Гц), 4,38-4,24(m, 2H), 1,34(t, 3H, J=7,3Гц). FABLRMS m/z 298(M+H). EIHRMS m/z 297,0575(M<sup>+</sup>, Розраховано 297,0613).

Стадія 3. Одержання 6-ціан-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

До розчину складного ефіру, отриманого на стадії 2(0,077г, 0,259ммоль), у суміші тетрагідрофурану, етанолу і води(7:2:1, 2мл) у грушоподібній колбі місткістю 5мл додавали одною порцією при перемішуванні водний розчин гідроксиду натрію(0,13мл, 2,5N розчин). Після перемішування протягом 6 годин при температурі помешкання розчин частково концентрували у вакуумі для видалення більшої частини тетрагідрофурану й етанолу. Розчин, що залишився, розбавляли водою і промивали діетиловим ефіром. Водну фазу продували азотом для видалення залишкового діетилового ефіру і підкисляли концентрованою хлористоводневою кислотою, одержуючи клейку суспензію. Цю суспензію екстрагували діетиловим ефіром, екстракт сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи блідо-жовте масло. Масло кристалізували із суміші хлористого метилену з гексаном, одержуючи сполуку, зазначену в заголовку(0,041г, вихід 59%) у вигляді жовтувато-коричневого порошку з т.пл. 185,1-186,1°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,99-7,94(m, 2H), 7,83(dd, 1H J=8,5, 2,0Гц), 7,25(d, 1H J=8,5Гц), 5,99(q, 1H J=7,0Гц). FABLRMS m/z 270(M+H). EIHRMS m/z 269,0316(M<sup>+</sup>, Розраховано 269,0300).

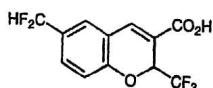
Приклад 80



6-гідроксиметил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

До охолодженого на крижаній бані розчину 6-форміл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти, отриманої за методикою, описаною в Прикладі 75, стадія 2(0,133г, 0,489ммоль), у тетрагідрофурани(1мл) і етанолі(1мл) у круглодонній колбі місткістю 10мл додавали при перемішуванні двома порціями боргідрид натрію(0,020г, 0,528ммоль). Давали реакційній масі нагрітися до температури помешкання і додавали додаткову кількість боргідриду натрію(0,050г, 1,322ммоль). Загальний час реакції складав 3 години. Зупиняли реакцію додаванням водного 1N розчину хлористоводневої кислоти й екстрагували масу хлороформом. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи пінисту масу. Цю масу очищали флеш-хроматографією(силікагель-60, елюент - суміш гексана з етилацетатом(1:1) із додаванням 2% оцтової кислоти). Продукт, отриманий після хроматографічного очищення, перекристалізовували з гексану і етилацетату і відокремлювали від рідини фільтруванням із відсмоктуванням, одержуючи зазначену в заголовку сполуку(0,042г, вихід 31%) у вигляді жовтуватого порошку з т.пл. 177,5-180,8°C  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,89(s, 1H), 7,44(s, 1H), 7,41(d, 1H, J=8,3Гц), 6,99(d, 1H, J=8,3Гц), 5,80(q, 1H, J=7,3Гц), 4,59(s, 2H). FABLRMS m/z 275(M+H). EIHRMS m/z 274,0417(M<sup>+</sup>, Розраховано 274,0453). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 52,57; H, 3,31. Встановлено: C, 52,43; H, 3,34.

Приклад 81



6-дифторметил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота Стадія 1. Одержання етил-6-дифторметил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

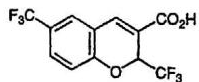
До розчину діетиламінотрифторида сірки(ДАТС)(0,74мл, 0,898г, 5,569ммоль) у хлористому метилені(1,5мл) додавали протягом 0,07 години за допомогою шприца розчин етил-6-форміл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату, отриманого за методикою, описаною в Прикладі 75, стадія 1(1,672г, 5,569ммоль), у хлористому метилені(1,5мл). Після перемішування протягом 20 годин реакційну масу виливали в 2N розчин хлористоводневої кислоти й екстрагували отриману суміш діетиловим ефіром. Ефірну фазу промивали розведеним(2N) водним розчином хлористоводневої кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію, розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи безбарвне прозоре масло. Це масло очищали флеш-хроматографією(силікагель-60, елюент - суміш гексана з етилацетатом, 5:1) і одержували етил-6-дифторметил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилат(0,96г, вихід 54%) у вигляді масла, що кристалізується при стоянні. Чистота продукту була достатньою для його застосування на наступній стадії без додаткового очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,97(s, 1H), 7,74(s, 1H), 7,65(d, 1H, J=8,5Гц), 7,18(d, 1H J=8,5Гц), 6,90(t, 1H, J=5,6Гц), 5,94(J=7,0Гц), 4,40-4,25(m, 2H), 1,34(t, 3H, J=7,0Гц).

Стадія 2. Одержання 6-дифторметил-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

До розчину складного ефіру, отриманого на стадії 1(0,880г, 2,731ммоль), у суміші тетрагідрофурану, етанолу і води(7:2:1, 10мл) додавали водний розчин гідроксиду натрію(1,31мл, 3,277ммоль, 2,5M розчин). Після перемішування протягом 60 годин при температурі помешкання реакційну суміш частково концентрували у вакуумі для видалення органічних розчинників і розбавляли залишок водою. Отриманий водний розчин промивали діетиловим ефіром, продували азотом для видалення залишкового ефіру і підкисляли концентрованою хлористоводневою кислотою. Отриману маслянисту суспензію екстрагували

діетиловим ефіром. Об'єднані органічні розчини сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержували сполуку, зазначену в заголовку(0,483г, вихід 60%) у вигляді масла, що застигає в кристалічну масу білого кольору. Т.пл. отриманого продукту 134,7-136,2°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,97(s, 1H), 7,73(s, 1H), 7,67(dd, 1H, J=8,5Гц, 1,0Гц), 7,17(d, 1H, J=8,5Гц), (t, 1H, J=56,2Гц), 5,90(q, 1H, J=7,1Гц). FAB-ESHRMS m/z 293(M-H). EIHRMS m/z 293,0235(M-H, Розраховано 293,0237). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 49,00; H, 2,40. Встановлено: C, 48,78; H, 2,21.

Приклад 82



2,6-біс(трифторметил)-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання етил-2,6-біс(трифторметил)-4-оксо-4H-1-бензопіран-3-карбоксилату

До розчину етил-4,4,4-трифторацетата(3,22мл, 4,06г, 22,07ммоль) у толуолі(100мл) надавали частинами при перемішуванні гідрид натрію(0,971г, 60%-на дисперсія в маслі, 22,07ммоль), при цьому відбувалося виділення газу. Після припинення газовиділення додавали 2-фтор-5-трифторметилбензоїл-хлорид(5,00г, 22,07ммоль). Реакційну масу перемішували при температурі помешкання протягом 24 годин, а потім нагрівали при 105°C протягом 24 годин. Після охолодження до температури помешкання реакційну масу розбавляли діетиловим ефіром і промивали отриманий розчин водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи клейку масу білого кольору. Цей продукт розтирали з гексаном і одержували необхідний складний ефір(3,05г, вихід 39%) у вигляді білого порошку з т. пл. 116 - 120,1°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 8,52(d, 2H, J=1,6Гц), 8,03(dd, 1H J=8,9Гц, 2,2Гц), 7,71(d, 1H J=8,9Гц), 4,48(q, 2H, J=7,3Гц), 1,39(t, 3H, J=7,3Гц). FABLRMS m/z 355(M+H). Анал. Розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C, 47,45; H, 2,28. Встановлено: C, 47,59; H, 2,43.

Стадія 2. Одержання етил-2,6-біс(трифторметил)-4-оксо-дигідробензопіран-3-карбоксилату

У круглодонну колбу місткістю 250мл завантажували етил-2,6-біс(трифторметил)-бензопіран-4-він-3-карбоксилат, отриманий на стадії 1(2,307г, 6,513ммоль), і тетрагідрофуран(20мл), одержуючи розчин ясно-жовтого кольору. Додавали етанол(20мл) і охолоджували реакційну суміш у бані з льодом і сіллю. Підтримуючи температуру реакційної маси не вище 9°C, додавали в два прийоми боргідрид натрію(0,246г, 6,513ммоль) і перемішували масу протягом години. Після цього масу виливали при інтенсивному перемішуванні в суміш льоду(200мл) і концентрованої хлористоводневої кислоти(12N, 5мл), при цьому випадав осад. Фільтруючи суспензію з відсмоктуванням, одержували необхідний складний кетоефір(2,204г, вихід 87%) у вигляді порошку рожевуватого кольору з чистотою, достатньою для подальшого застосування без додаткового очищення; т. пл. 71,8 - 76,9°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 12,71(br s, 1H exch), 8,01(d, 1H, J=2,0Гц), 8,01(d, 1H, J=2,0Гц), 7,88(dd, 1H, J=8,7Гц, 1,8Гц), 7,31(d, 1H, J=8,7Гц), 5,98(q, 1H, J=6,6Гц), 4,51-4,28(m, 2H), 1,35(t, 3H, J=7,0Гц). FABLRMS m/z 355(M-H). ESHRMS m/z 355,0394(M-H, Розраховано 355,0405). Анал. Розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C, 47,21; H, 2,83. Встановлено: C, 47,31; H, 2,97.

Стадія 3. Одержання етил-2,6-біс(трифторметил)-4-трифторметансульфо-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

У тригорлу колбу Мортон, обладнану краплинною лійкою і двома пробками, завантажували 2,6-дитрет-бутилпіридин(1,576г, 1,50ммоль), хлористий метилен(12мл), а потім за допомогою шприца додавали ангідрид трифторметансульфокислоти(1,08мл, 1,80г, 1,25ммоль). До цього розчину по краплях додавали розчин складного кетоефіру, отриманого на стадії 2(1,822г, 5,115ммоль), у хлористому метилени(10мл) протягом 20 хвилин. Перемішували реакційну масу протягом 48 годин. Отриману суспензію майже білого цвіту переносили в круглодонну колбу місткістю 100мл і концентрували у вакуумі. Залишок суспендували в діетиловому ефірі(50мл) і фільтрували з відсмоктуванням для видалення солей. Фільтрат розбавляли діетиловим ефіром(50мл) і промивали 2N хлористоводневою кислотою, охолодженою льодом, потім розсоллом, сушили над карбонатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи необхідний трифлат(1,64г, вихід 66%) у вигляді порошку жовтуватого-коричневого кольору, що комокється. Чистота продукту достатня для застосування на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 4. Одержання етил-2,6-біс(трифторметил)-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

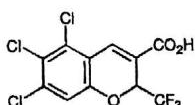
У грушоподібну колбу місткістю 25мл завантажували хлорид літію(0,136г, 3,219ммоль). Колбу приєднували до лінії високого вакууму і нагрівали пальником для видалення води, адсорбованої на поверхні солі. Давали колбі остигнутися до температури помешкання, завантажували тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,124г, 0,107ммоль) і тетрагідрофуран(2мл). Приєднували до колби зворотний холодильник і продували установку азотом. Послідовно додавали за допомогою шприца розчин трифлату, отриманого на стадії 3(0,524г, 1,073ммоль), у тетрагідрофурані(2мл) і гідрід три-п-бутилолова(0,32мл, 0,34г, 1,18ммоль). Отриманий розчин світло-жовтогогарячого кольору нагрівали при перемішуванні при 50°C протягом години, потім при 60°C протягом години і, нарешті, при 65°C протягом години. Давали суміші остигнутися до температури помешкання і виливали її в 2N хлористоводневу кислоту, перемішували й екстрагували гексаном. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло ясно-коричневого кольору. Це масло розчиняли в гексані і промивали водним розчином фтористого амонію. Потім гексановий розчин сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержували темно-жовту маслянисту тверду речовину, що тужавіла в пластівчастий порошок(0,443г). Цей продукт очищали флеш-хроматографією(елюент - суміш

гексану з хлористим метиленом, 4 : 1) і одержували етил-2,6-біс(трифторметил)-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат(0,069г, вихід 19%) у вигляді кристалічної речовини білого кольору з чистотою, достатньою для застосування на наступній стадії.

Стадія 5. Одержання 2,6-біс(трифторметил)-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

До розчину складного ефіру, отриманого на стадії 4(0,065г, 0,191ммоль), у суміші тетрагідрофурану, етанолу і води(7:2:1, 1мл) додавали одною порцією при температурі помешкання водний розчин гідроксиду натрію(0,084мл, 0,210ммоль) і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш частково концентрували у вакуумі, одержуючи прозорий сироп ясно-жовтого кольору. Цей сироп розбавляли водою(5мл) і розсоллом(1мл) і промивали діетиловим ефіром(3 рази по 5мл). Водну фазу продували азотом для видалення залишкового ефіру. Додавали до неї при перемішуванні концентровану хлористоводневу кислоту, при цьому утворювався дуже дрібний білий осад. Суспензію екстрагували діетиловим ефіром, ефірну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, повільно випарюючи при атмосферному тиску. Отриманий продукт перекристалізовували з гексану й етилацетату. Одержували сполуку, зазначену в заголовку(0,038г, вихід 64%), у вигляді дрібнозернистого жовтувато-коричневого порошку з т. пл. 143,5 - 145,2°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 11,97-11,67(br s, 1H), 8,03(s, 1H), 7,92(s, 1H), 7,77(d, 1H J=8,5Гц), 7,26(d, 1H J=8,7Гц), 5,96(q, 1H, J=7,0Гц). FABLRMS m/z 311(M-H). ESHRMS m/z 311,0107(M-H, Розраховано 311,01430).

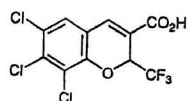
Приклад 83



5,6,7-трихлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

З 3,4,5-трихлорфенолу одержували 4,5,6-трихлорсаліциловий альдегід за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 11, стадія 1. 4,5,6-трихлорсаліциловий альдегід був перетворений у сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т. пл. отриманого продукту 236,2 - 239,3°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 8,05(s, 1H), 7,40(s, 1H), 5,99(q, 1H, J=7,0Гц). ESLRMS 345(M-H). ESHRMS m/z 344,9113(M-H, Розраховано 344,9100). Анал. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + 0,89 wt% H<sub>2</sub>O: C, 37,68; H, 1,25; Cl, 30,33. Встановлено: C, 37,48; H, 1,25; Cl, 30,33.

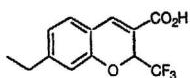
Приклад 84



6,7,8-трихлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

З 2,3,4-трихлорфенолу одержували 3,4,5-трихлорсаліциловий альдегід за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 11, стадія 1. 3,4,5-трихлорсаліциловий альдегід був перетворений у сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т. пл. отриманого продукту 222,0 - 225,3°C. ESLHRMS 345(M-H). EIHRMS m/z 344,9117(M-H, Розраховано 344,9100). Анал. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + 1,56 wt% H<sub>2</sub>O: C, 37,43; H, 1,32; Cl, 30,13. Встановлено: C, 37,79; H, 0,93; Cl, 29,55.

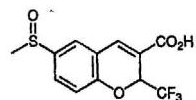
Приклад 85



7-етил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

3-етилфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 167,0 - 168,6°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,84(s, 1H), 7,15(d, 1H, J=7,5Гц), 6,84(m, 2H), 5,66(q, 1H, J=6,8Гц), 2,63(q, 2H, J=7,7Гц, J=7,7Гц), 1,24(t, 3H, J=7,7Гц). Анал. Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 57,36; H, 4,07. Встановлено: C, 57,25; H, 4,10.

Приклад 86



6-метилсульфініл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання етил-6-метилсульфініл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Етил-6-метилтіо-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий за методикою, описаною в Прикладі 2, стадія 2(1,014г, 3,18ммоль), розчиняли в хлористому метилені й охолоджували до -50°C в

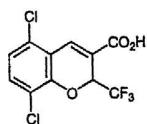
суміші сухого льоду з ацетоном. Додавали при перемішуванні метаклорідроперекис бензоїла(0,91г 60%-ного реактиву, 3,18ммоль) і витримували протягом 3 годин. Додавали до реакційної маси водний розчин бісульфіту натрію(40мл, 0,25 М). Додавали додаткову кількість хлористого метилену, перемішували і розділяли шари.

Органічну фазу промивали водним розчином бісульфіту натрію, насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло. Це масло розчиняли в ізооктані(2мл) і концентрували, одержуючи масло, що кристалізується при стоянні. Додавали гексан, нагрівали розчин і додавали хлористий метилен до часткового розчинення. Після охолодження і стояння протягом ночі суспензію фільтрували з відсмоктуванням і одержували складний ефір, заміщений сульфоксидом(0,753г, вихід 71%), у вигляді голчастих кристалів білого кольору з т. пл. 92,2 - 98,4°C. Чистота складного ефіру була достатньою для його застосування без додаткового очищення.

#### Стадія 2. Одержання 6-метилсульфініл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

До розчину складного ефіру, отриманого на стадії 1(0,683г, 2,043ммоль), у суміші тетрагідрофурану, етанолу і води(7:2:1, 4мл) додавали при перемішуванні водний розчин гідроксиду натрію(0,98мл 2,5М розчину, 2,45ммоль). Після перемішування протягом 12 годин суміш частково концентрували у вакуумі для видалення органічних розчинників. Залишок розбавляли водою, промивали діетиловим ефіром, продували азотом для видалення залишкового діетилового ефіру і підкисляли концентрованою хлористоводневою кислотою; при цьому утворювалася масляниста суспензія. Цю суспензію екстрагували діетиловим ефіром, ефірну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді білого порошку(0,425г, вихід 68%). Т. пл. 148,3 - 151,0°C. <sup>1</sup>Н ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,99(s, 1H), 7,82(s, 1H), 7,78-7,68(m, 1H), 7,24(d, 1H, J=8,3), 5,92(q, 1H, J=7,1), 2,73(s, 3H). FABLRMS m/z 307(M+H). ESHRMS m/z 305,0098(M-H, Розраховано 305,0095). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 47,06; H, 2,96; S, 10,47. Встановлено: C, 46,69; H, 2,86; S, 10,45.

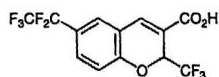
#### Приклад 87



#### 5,8-дихлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

3,2,5-дихлорфенола одержували 3,6-дихлорсаліциловий альдегід за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2, стадія 1. 3,6-дихлорсаліциловий альдегід був перетворений у сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 11, стадії 2 і 3. Т. пл. отриманого продукту 205,7 - 207,1°C. <sup>1</sup>Н ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 8,02(s, 1H), 7,53(d, 1H J=8,7Гц), 7,22(d, 1H J=8,7Гц), 6,04(q, 1H, J=7,1Гц). FABLRMS m/z 311(M-H). ESHRMS m/z 310,9506(M-H, Розраховано 310,9490). Анал. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + 0,63 wt% H<sub>2</sub>O: C, 41,94; H, 1,67. Встановлено: C, 41,54; H, 1,27.

#### Приклад 88



#### 6-пентафторетил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

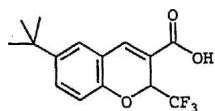
##### Стадія 1. Одержання етил-6-пентафторетил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Пентафторпропіонат калію(0,476г, 2,35ммоль) розчиняли в толуолі(6мл) і диметилформаміді(6мл). Приєднували реакційну посудину до дистиляційної голівки і додавали при перемішуванні йодисту мідь(I) (0,471г, 2,474ммоль). Нагрівали реакційну масу до 120°C і видаляли толуол дистиляцією. Додавали етил-6-йод-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий за методикою, описаною в Прикладі 72, стадія 3(0,469г 1,178ммоль), і нагрівали реакційну масу при 150°C протягом 2 годин. Давали суміші остигнутися до температури помешкання і розподіляли її між діетиловим ефіром і водою. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією(сілікагель-60, елюент - суміш гексана з етилацетатом, 8:1) і після концентрування розчину одержували необхідний складний ефір(0,096г, вихід 21%) у вигляді жовтувато-коричневої твердої маси зі ступенем чистоти, достатньої для застосування на наступній стадії без додаткового очищення. <sup>1</sup>Н ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 8,04(s, 1H), 7,91(d, 1H J=2,2Гц), 7,74(dd, 1H, J=8,7, 2,2Гц), 6,00(q, 1H, J=7,1Гц), 4,42-4,24(m, 1,34(t, 3H, J=7,3Гц).

##### Стадія 2. Одержання 6-пентафторетил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

До розчину складного ефіру, отриманого на стадії 1(0,090г, 0,231ммоль), у суміші тетрагідрофурану, етанолу і води(7:2:1, 4мл) додавали при перемішуванні водний розчин гідроксиду натрію(0,11мл 2,5М розчину). Після перемішування протягом 16 годин суміш частково концентрували у вакуумі для видалення органічних розчинників. Залишок розбавляли водою, промивали діетиловим ефіром. Водну фазу підкисляли концентрованою хлористоводневою кислотою, екстрагували діетиловим ефіром, ефірну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло. Масло очищали флеш-хроматографією(діоксид кремнію, елюент - суміш гексана з етилацетатом, 3:1, із додаванням 5% оцтової кислоти). Одержували кислоту, зазначену в заголовку(0,020г, вихід 24%), у вигляді білого порошку

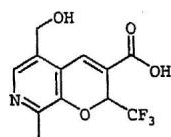
з т. пл. 162,3 - 164,7°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 8,05(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,74(d, 1H  $J=8,7$ Гц), 7,29(d, 1H,  $J=8,7$ Гц), 5,97(q, 1H  $J=6,8$ Гц). FABLRMS  $m/z$  361(M-H). ESHRMS  $m/z$  361,0111(M-H, Розраховано 361,0094).  
Приклад 89



6-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

4-трет-бутилфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 170,6 - 173,2°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,89(s, 1H), 7,5-7,4(m, 2H), 6,93(d, 1H  $J=8,4$ ), 5,76(q, 1H  $J=7,2$ ), 1,3(s, 9H). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{F}_3$ : C, 60,00; H, 5,04. Встановлено: C, 59,93; H, 5,12.

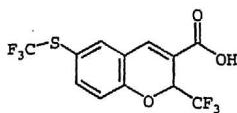
Приклад 90



5-гідроксиметил-8-метил-2-трифторметил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-карбонова кислота

3-гідроксиметил-5-метил-4-формілпіридин перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т. пл. отриманого продукту 76,1 - 80,1°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 8,15(s, 2H), 5,93(q, 1H,  $J=7,2$ Гц), 1,3(s, 9H), 5,30(br s, 1H), 4,79(br s, 1H), 2,41(s, 3H). ESHRMS 288,0485(M+H, Розраховано 288,0483).

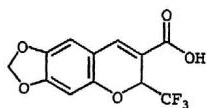
Приклад 91



2-трифторметил-6-[(трифторметилтіо)]-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

3 4-(трифторметокси)фенолу одержували 5-(трифторметокси)саліциловий альдегід за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2, стадія 1. 5-(трифторметокси)саліциловий альдегід був перетворений у сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 11, стадії 2 і 3. Т. пл. отриманого продукту 139,1 - 143,2°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,95(s, 1H), 7,88(d, 2H,  $J=2,4$ Гц), 7,71-7,75(m, 1H), 6,93(d, 1H,  $J=8,7$ Гц), 5,91(q, 1H,  $J=6,9$ Гц). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$ : C, 41,87; H, 1,76. Встановлено: C, 41,94; H, 1,84.

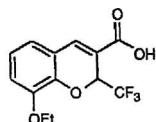
Приклад 92



6-трифторметил-6H-1,3-діоксоло[4,5-г][1]-бензопіран-7-карбонова кислота

4-трет-бутилфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 245,8 - 247,8°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,77(s, 1H), 6,95(s, 1H), 6,12(s, 1H), 6,05(d, 2H,  $J=0,90$ Гц), 5,91(q, 1H  $J=7,2$ Гц). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{O}_5\text{F}_3$ : C, 50,01; H, 2,45. Встановлено: C, 50,02; H, 2,50.

Приклад 93

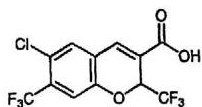


8-етокси-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

3 2-етоксифенолу одержували 3-етоксисаліциловий альдегід за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 11, стадія 1. 3-етоксисаліциловий альдегід був перетворений у сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т. пл. отриманого продукту 159,4 - 160,9°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,86(s, 1H), 6,97-7,14(m, 3H), 5,83( $q_{\text{H-F}}$ , 1H,  $J=7,2$ Гц), 4,12(q, 2H,  $J=7,2$ Гц), 1,38(t, 3H,  $J=7,2$ Гц). FABLRMS  $m/z$  289,0656(M+H, Розраховано 289,0686). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$ : C,

54,17; H, 3,85. Встановлено: C, 54,06; H, 3,83.

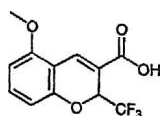
Приклад 94



6-хлор-2,7-біс(трифторметил)-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

4-хлор-3-(трифторметил)фенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 11. Т. пл. отриманого продукту 180,9 - 182,4°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-*d*<sub>6</sub>/300МГц) 7,96(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,47(s, 1H), 5,96(q, 1H J=6,8), 2,50 із - 3. FABLRMS *m/z* 345(M-H). FABHRMS *m/z* 344,9767(M-H, Розраховано 344,9753). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>5</sub>ClF<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: C, 41,58; H, 1,45; Cl, 10,23. Встановлено: C, 41,57; H, 1,50; Cl, 10,33.

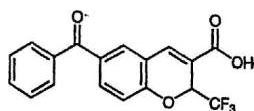
Приклад 95



5-метокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

6-метоксисаліциловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 11, стадії 2 і 3. Т. пл. отриманого продукту 204,5 - 206,7°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-*d*<sub>6</sub>/300МГц) 8,08(s, 1H), 7,38(dd, 1H, J=8,5Гц 8,3Гц), 6,74(d, 1H J=8,5Гц), 6,65(d, 1H, J ), 5,80(q, 1H, J=7,2Гц), 3,94(s, 3H). FABLRMS *m/z* 273(M-H). EHRMS *m/z* 274,0444(M<sup>+</sup>, Розраховано 274,0453). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 52,57; H, 3,31. Встановлено: C, 52,47; H, 3,34.

Приклад 96



6-бензоїл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

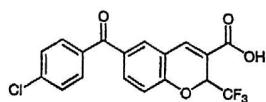
Стадія 1. Одержання етил-6-бензоїл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Етил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий за методикою, описаною в Прикладі 10, стадія 1(1,59г, 5,8ммоль), розчиняли в 1,2-дихлоретані(3мл) і додавали до охолодженої до 0°C суспензії хлористого алюмінію(2,59г, 19,4ммоль) у 1,2-дихлоретані(3мл). Додавали розчин хлористого бензоїла(1,01г, 7,2ммоль) у 1,2-дихлоретані(3мл), нагрівали реакційну масу до 80°C и перемішували протягом 4 годин. Виливали суміш у 3N розчин хлористоводневої кислоти з льодом і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 3N хлористоводневою кислотою, насиченим розчином бікарбонату натрію, розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі(елюент - суміш гексану з етилацетатом, 9:1) і одержували необхідний складний ефір(0,26г, вихід 12%) у вигляді кристалічної речовини білого кольору з т. пл. 114,7 - 116,1°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,82(dd, 1H J=8,5Гц 2,0Гц), 7,76(m, 4H), 7,61(m, 1H), 7,50(m, 2H), 7,09(d, 1H, J=8,7Гц), 5,79(q, 1H, J=6,8Гц), 4,34(m, 2H), 1,36(t, 3H, J=7,2Гц).

Стадія 2. Одержання 6-бензоїл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 1(0,24г, 0,64ммоль), розчиняли в тетрагідрофурані(2мл) і етанолі(2мл), обробляли 2,5N водним розчином гідроксиду натрію(1,5мл, 3,8ммоль) і перемішували при температурі помешкання протягом 4,3 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, підкисляли 3N хлористоводневою кислотою, при цьому випадав осад. Тверду фазу відокремлювали фільтруванням і перекристалізовували з етанольно-водної суміші. Одержували тверду речовину білого кольору(0,14г, вихід 61%) із т. пл. 269,8 - 270,8°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-*d*<sub>6</sub>/300МГц) 8,04(s, 1H), 7,99(d, 1H J=2,0Гц), 7,88(dd, 1H J=8,5Гц 2,0Гц), 7,79(m, 2H), 7,68(m, 1H), 7,57(m, 1H), 7,23(d, 1H, J=8,6Гц), 5,98(q, 1H, J=7,0Гц). FABLRMS *m/z* 347(M-H). ESHRMS *m/z* 347,0560(M-H, Розраховано 347,0531). Анал. Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 62,08; H, 3,18. Встановлено: C, 61,48; H, 3,22.

Приклад 97

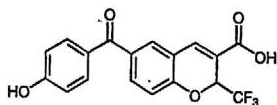


6-(4-хлорбензоїл)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в

Прикладі 96. Т. пл. отриманого продукту 268,3 - 269,4°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 8,03(s, 1H), 7,99(d, 1H, J=2,0Гц), 7,89(dd, 1H, J=8,5Гц, 2,0Гц), 7,81(d, 2H, 5Гц), 7,62(d, 2H, J=8,5Гц), 7,23(d, 1H, J=8,5Гц), 5,98(q, 1H, J=7,1Гц). FABLRMS m/z 381(M-H). ESHRMS m/z 381,0135(M-H, Розраховано 381,0141). Анал. Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 56,49; H, 2,63; Cl, 9,26. Встановлено: C, 56,35; H, 2,66; Cl, 9,34.

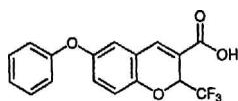
Приклад 98



6-(4-гідроксибензоїл)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 96. Т. пл. отриманого продукту 234,0 - 239,5°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 8,03(s, 1H), 7,92(d, 1H, J=2,0Гц), 7,83(dd, 1H, J=8,5Гц, 2,0Гц), 7,74(d, 2H, J=8,7Гц), 7,20(d, 1H, J=8,5Гц), 7,00(d, 1H, J=8,7Гц), 5,94(q, 1H, J=7,1Гц). ESHRMS 363,0471(M-H Розраховано 363,0480).

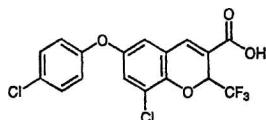
Приклад 99



6-фенокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

З 4-феноксифенола одержували 5-феноксисаліциловий альдегід за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2, стадія 1. 5-феноксисаліциловий альдегід був перетворений у сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 11, стадії 2 і 3. Т. пл. отриманого продукту 184,9 - 186,4°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,90(s, 1H), 7,39(m, 2H), 7,20(d, 1H, J=2,0Гц), 7,08(m, 3H), 7,02(m, 2H), 5,98(q, 1H, J=7,2Гц). FABLRMS m/z 335(M-H). FABHRMS m/z 337,0663(M+H, Розраховано 337,0687). Анал. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 60,72; H, 3,30. Встановлено: C, 60,62; H, 3,29.

Приклад 100



8-хлор-6-(4-хлорфенокси)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання 5-феноксисаліцилового альдегіду

До толуолу(50мл) додавали етилмагнійбромід(67,5мл приблизно 3М розчину в діетиловому ефірі, 202,5ммоль). До цієї суміші додавали розчин 4-феноксифенола(25,00г, 134,26ммоль) у діетиловому ефірі(35мл), при цьому виділявся газ. Нагрівали реакційну масу до 80°C, при цьому відгонявся діетиловий ефір. Додавали до маси толуол(300мл), гексаметилфосфорамід(23,4мл, 24,059г, 134,26ммоль) і параформальдегід(10,07г, 335,65ммоль) і нагрівали при 85°C протягом 4 годин. Охолоджували реакційну суміш до температури помешкання і підкисляли 2N хлористоводневою кислотою. Розділяли шари, збирали органічну фазу і промивали її розсолем. З'єднані водні шари екстрагували хлористим метиленом. З'єднували органічні розчини, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло жовтого кольору. Це масло очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію(елюент - суміш гексана з етилацетатом, 95:5). Після концентрації цільових фракцій у вакуумі одержували необхідний саліциловий альдегід у вигляді біло-жовтого порошку(12,0г, вихід 42%), достатньо чистого для застосування на наступних стадіях.

Стадія 2. Одержання 3-хлор-5-(4-хлорфенокси)саліцилового альдегіду

До розчину саліцилового альдегіду, отриманого на стадії 1(0,981г, 4,58ммоль), в оцтовій кислоті(20мл) додавали через трубку хлор до досягнення стійкого жовтого забарвлення хлору. Після перемішування протягом 4 годин при температурі помешкання реакційну масу продували азотом і розбавляли водою(50мл). Отриману маслянисту суспензію екстрагували хлористим метиленом. Промивали органічну фазу розчином бісульфату натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи дихлорпохідне саліцилового альдегіду у вигляді жовтого масла(0,66г, вихід 51%), достатньо чистого для застосування на наступних стадіях без додаткового очищення.

Стадія 3. Одержання етил-8-хлор-6-(4-хлорфенокси)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Суміш дихлорпохідного саліцилового альдегіду, отриманого на стадії 2(0,66г, 2,3ммоль), триетиламіну(0,49г, 4,8ммоль) і етил-4,4,4-трифторкротонату(0,59г, 3,5ммоль) у диметилсульфоксиді(5мл) нагрівали при 85°C протягом 3,5 годин. Давали суміші остудитися до температури помешкання і розбавляли її етилацетатом(50мл). Отриману суміш промивали 3N хлористоводневою кислотою(50мл), водним розчином карбонату калію(10% мас, 2 рази по 30мл) і розсолем. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло коричневого кольору. Це масло очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію(елюент - суміш гексана з етилацетатом, 9:1) і

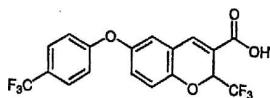


одержували заміщений 2Н-1-бензопіран(0,39г, вихід 39%), достатньо чистий для застосування на наступних стадіях без додаткового очищення.

Стадія 4. Одержання 8-хлор-6-(4-хлорфенокси)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

До розчину заміщеного етилового ефіру 2Н-1-бензопірана, отриманого на стадії 3(0,37г, 0,85ммоль), у суміші етанолу з тетрагідрофураном(1:1, 4мл) додавали розчин гідроксиду натрію(2мл 2,5N розчину, 5ммоль). Після перемішування протягом 6 годин суміш концентрували у вакуумі. При підкислюванні залишку 3N хлористоводневою кислотою виділявся осад, що відокремлювали фільтруванням із відсмоктуванням. Отриманий твердий продукт перекристалізовували з етанольно-водної суміші й одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді кристалів жовтого кольору(0,134г, вихід 38%) із т. пл. 227,8 - 228,9°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,93(s, 1H), 7,42(d, 2H, J=8,9Гц), 7,24(s, 2H), 7,12(d, 2H, J=8,9Гц), 5,97(q, 1H, J=7,1Гц). FABLRMS m/z 403(M-H). FABHRMS m/z 405,9790(M+H, Розраховано 405,9801). Анал. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + 2,33% H<sub>2</sub>O: C, 49,22; H, 2,45. Встановлено: C, 49,19; H, 2,27.

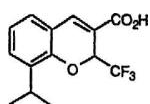
Приклад 101



2-трифторметил-6-[4-(трифторметил)фенокси]-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

3 4-(4-трифторметилфеніл)фенолу одержували 5-(4-трифторметилфеніл)саліциловий альдегід за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2, стадія 1. 5-(4-трифторметилфеніл)саліциловий альдегід був перетворений у сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 11, стадії 2 і 3. Т. пл. отриманого продукту 153,5 - 154,4°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,91(s, 1H), 7,71(d, 2H, J=8,9Гц), 7,33(s, 1H, J=2,8Гц), 7,15(m, 4H), 5,86(q, 1H, J=7,1Гц). FABLRMS m/z 403(M-H). ESHRMS m/z 403,0399(M-H, Розраховано 403,0405). Анал. Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C, 53,48; H, 2,49. Встановлено: C, 53,52; H, 2,55.

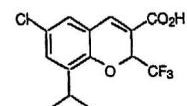
Приклад 102



8-(1-метилетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

4-(4-метоксифеніл)фенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 210,5 - 211,5°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,86(s, 1H), 7,35(d, 1H, J=7,7Гц), 7,28(s, 1H, J=7,5Гц), 7,04(t, 1H, J=7,7Гц), 5,85(q, 1H, J=7,2Гц), 3,33(sept, 1H, J=7,1Гц), 1,25(d, 6H, J=7,1Гц). Анал. Розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 58,74; H, 4,58. Встановлено: C, 58,65; H, 4,60.

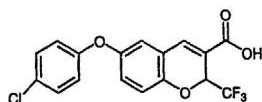
Приклад 103



6-хлор-8-(1-метилетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

8-(1-метилетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонову кислоту, отриману за методикою, описаною в Прикладі 6, перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 9. Т. пл. отриманого продукту 185,4 - 189,2°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,87(s, 1H), 7,38(d, 1H, J=2,4Гц), 7,34(d, 1H, J=2,4Гц), 5,90(q, 1H, J=7,3Гц), 3,31(m, 1H), 1,24(d, 6H, J=6,8Гц). Анал. Розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 52,43; H, 3,77; Cl, 11,05. Встановлено: C, 52,58; H, 3,79; Cl, 10,96.

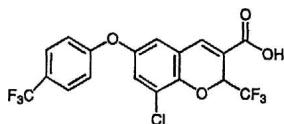
Приклад 104



6-(4-хлорфенокси)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 9, застосовуючи як вихідний матеріал 6-фенокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонову кислоту(отриману за методикою, описаною в Прикладі 99). Т. пл. отриманого продукту 140,5 - 142,5°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,90(s, 1H), 7,39(d, 2H, J=9,1Гц), 7,25(d, 1H, J=2,6Гц), 7,01-7,15(m, 4H), 5,85(q, 1H, J=7,2Гц). FABLRMS m/z 370(M+). ESHRMS m/z 369,0130(M-H, Розраховано 369,01410). Анал. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + 0,96% H<sub>2</sub>O: C, 54,55; H, 2,80. Встановлено: C, 54,38; H, 2,90.

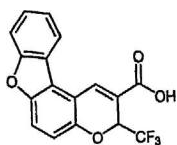
Приклад 105



#### 8-хлор-2-трифторметил-6-[4-(трифторметил)фенокси]-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 100, застосовуючи як вихідний матеріал 2-трифторметил-6-[4-(трифторметил)фенокси]-2Н-1-бензопіран-3-карбонову кислоту (отриману за методикою, описаною в Прикладі 101). Т. пл. отриманого продукту 223,7 - 226,0°C. <sup>1</sup>Н ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,94(s, 1H), 7,74(d, 2H, J=8,5Гц), 7,35(m, 2H), 7,25(d, 2H, J=8,5Гц), 6,00(q, 1H J=7,0Гц). FABLRMS m/z 437(M-H). ESHRMS m/z 437,0000(M-H, Розраховано 437,0015). Анал. Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C, 49,28; H, 2,07; Cl, 8,08. Встановлено: C, 49,42; H, 2,12; Cl, 8,17.

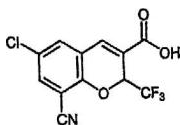
#### Приклад 106



#### 3-трифторметил-3Н-бензофуоро[3,2-ф][1]бензопіран-2-карбонова кислота

2-гідроксидибензофуран перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т. пл. отриманого продукту 253,5 - 254,6°C. <sup>1</sup>Н ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 8,54(s, 1H), 8,23(d, 1H, J=7,5Гц), 7,71(s, 1H), 7,62(m, 1H), 7,50(m, 1H), 7,23(d, 1H, J=8,9Гц), 5,95(q, 1H, J=7,3Гц). FABLRMS m/z 333(M-H). ESHRMS m/z 333,0401(M-H, Розраховано 333,0375). Анал. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 61,09; H, 2,71. Встановлено: C, 60,95; H, 2,80.

#### Приклад 107



#### 6-хлор-8-ціан-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання етил-6-хлор-8-(гідроксиімінометил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Солянокислий гідроксиламін(1,30г, 18,7ммоль), ацетат натрію(1,50г, 19,4ммоль) і етанольно-водну суміш(80 : 20, 15мл) перемішували при температурі помешкання протягом 0,4 години. Додавали до цієї суміші альдегід, отриманий за методикою, описаною в Прикладі 76, стадія 3(3,07г, 9,0ммоль), розчинений у суміші етанолу з водою(4:1, 25мл), і перемішували протягом години при 100°C. Відфільтровували гарячу реакційну масу і давали фільтрату остигнутися до температури помешкання. З фільтрату кристалізувалася тверда речовина жовтогарячого кольору, що відокремлювали фільтруванням із відсмоктуванням. Розчиняли твердий продукт в етилацетаті, промивали розчин водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Отриманий твердий залишок перекристалізовували із суміші етилацетату з гексаном і одержували необхідний оксим у вигляді жовто-коричневого порошку(1,50г, вихід 47%) із т. пл. 186,6 - 187,6°C. <sup>1</sup>Н ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 10,87(s, 1H), 8,34(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,77(d, 1H, J=2,6Гц), 7,60(d, 1H, J=2,6Гц), 6,02(q, 1H, J=7,1Гц), 4,35(m, 2H), 1,34(t, 3H, J=7,0Гц).

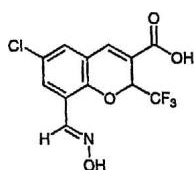
#### Стадія 2. Одержання етил-6-хлор-8-ціан-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Оксим, отриманий на стадії 1(0,61г, 1,7ммоль), перемішували з оцтовим ангідридом(6мл) протягом 6,3 години при температурі 140°C. Виливали реакційну масу у воду, екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом і концентрували у вакуумі, одержуючи коричневе масло(1,09 г). Це масло очищали флеш-хроматографією(елюент - суміш гексану з етилацетатом, 10:1) і після концентрування одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору(0,51г, вихід 88%) із т. пл. 114,6 - 115,6°C. <sup>1</sup>Н ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,65(s, 1H), 7,53(d, J=2,4Гц), 7,44(d, 1H, J=2,4Гц), 5,87(q, 1H J=6,4Гц), 4,36(m, 2H), 1,37(t, 3H, J=6,5Гц).

#### Стадія 3. Одержання 6-хлор-8-ціан-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 2(0,51г, 1,5ммоль), розчиняли в суміші тетрагідрофурану(5мл) і етанолу(5мл), обробляли 2,5N розчином гідроксиду натрію(1,2мл, 3,0ммоль) і перемішували при температурі помешкання протягом 1,5 години. Концентрували реакційну масу у вакуумі, підкисляли 3N хлористоводневою кислотою, екстрагували етилацетатом, промивали екстракт водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, концентрували у вакуумі і перекристалізовували залишок із суміші діетилового ефіру з гексаном, одержуючи порошок білого кольору(0,10г, вихід 21%). Т. пл. продукту 238,1 - 239,7°C. <sup>1</sup>Н ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,97(s, 1H), 7,92(d, 1H J=2,4Гц), 7,89(d, 1H, J=2,4Гц), 6,14(q, 1H, J=6,6Гц). FABLRMS m/z 302(M-H). ESHRMS m/z 301,9819(M-H, Розраховано 301,9832). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>5</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>: C, 47,47; H, 1,66; N, 4,61. Встановлено: C, 47,41; H, 1,70; N, 4,55.

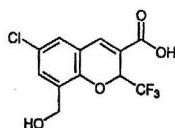
# Приклад 108



## 6-хлор-8-[(гідроксиіміно)метил]-2-трифтор-метил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

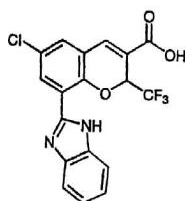
Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували з етилового ефіру(отриманого, як описано в Прикладі 107, стадія 1) за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1, стадія 2. Т. пл. Отриманого продукту 246,9 - 247,9°C. <sup>1</sup>Н ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 10,90(br s, 1H), 8,35(s, 1H), 7,92(s, 1H), 7,78(d, 1H, J=2,6Гц), 7,61(d, 1H, J=2,6Гц), 5,98(q, 1H, J=7,0Гц). FABLRMS m/z 320(M-H). ESHRMS m/z 319,9959(M-H, Розраховано 319,99370). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>: C, 44,81; H, 2,19; N, 4,35. Встановлено: C, 44,92; H, 2,25; N, 4,26.

## Приклад 109



6-хлор-8-(гідроксиметил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 80, застосовуючи як вихідний матеріал карбонову кислоту, отриману за методикою, описаною в Прикладі 76, стадія 4. Т. пл. отриманого продукту 174,6 - 178,9°C. <sup>1</sup>Н ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,90(s, 1H), 7,57(d, 1H, J=2,6Гц), 7,47(d, 1H J=2,6Гц), 5,87(q, 1H, J=7,0Гц), 4,70(s, 2H). FABLRMS m/z 309(M+H). ESHRMS m/z 306,9981(M-H, Розраховано 306,99850). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>(3,81 wt.% H<sub>2</sub>O): C, 47,37; H, 3,08. Встановлено: C, 47,33; H, 2,82.

## Приклад 110



## 8-(1Н-бензімідазол-2-іл)-6-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

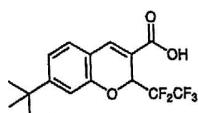
Стадія 1. Одержання етил-8-(1Н-бензімідазол-2-іл)-6-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Розчин альдегіду, отриманого, як описано в Прикладі 75, стадія 1(0,33г, 0,99ммоль), і 1,2-фенілендіаміну(0,11г, 1,02ммоль) у нітробензолі(20мл) нагрівали при 150°C протягом 1,8 години. Реакційну масу екстрагували етилацетатом, промивали розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі(елюент - суміш етилацетату з гексаном, 1:9) і одержували необхідний складний ефір у вигляді твердої речовини коричневого кольору(0,18г, вихід 43%), котру використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2. Одержання 8-(1Н-бензімідазол-2-іл)-6-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 1(0,18г, 1,5ммоль), розчиняли в суміші тетрагідрофурану(5мл) і етанолу(5мл), обробляли 2,5N розчином гідроксиду натрію(2,6мл, 6,5ммоль) і перемішували при температурі помешкання протягом 1,7 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, підкисляли 3N хлористоводневою кислотою, фільтрували і перекристалізовували з етанольно-водної суміші, одержуючи жовто-коричневу тверду речовину(0,09г, вихід 52%). Речовина плавиться при температурі вище 300°C. <sup>1</sup>Н ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 8,59(d, 1H J=2,6), 8,03(s, 1H), 7,73(d, 1H, J=2,6Гц), 8,03(s, 1H), 7,73(d, 1H, J=2,6Гц), 7,67(br s, 2H), 7,28(m, 2H), 6,13(q, 1H, J=6,8Гц). FABLRMS m/z 395(M-H {<sup>37</sup>C1}). ESHRMS m/z 393,0262(M-H, Розраховано 393,0254). Анал. Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(2,88 wt.% H<sub>2</sub>O): C, 53,19; H, 2,80; N, 6,89. Встановлено: C, 53,22; H, 2,90; N, 6,80.

## Приклад 111



#### 7-(1,1-диметилетил)-2-пентафторетил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

##### Стадія 1. Одержання етил-3-гідрокси-4.4.5.5.5-пентафторпентаноата

Розчин етил-4.4.5.5.5-пентафтор-3-оксопентаноата(41,32г, 0,18моль) у діетиловому ефірі(70мл) охолоджували до 0°C и обробляли боргідридом натрію(7,09г, 0,19моль). Давали реакційній масі нагрітися до температури помешкання і перемішували протягом 2 годин, а потім зупиняли реакцію, додаючи 1N хлористоводневу кислоту(200мл). Розділяли шари й екстрагували водний шар діетиловим ефіром. З'єднані органічні фази промивали 1N хлористоводневою кислотою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи необхідний гідроксильований складний ефір у вигляді прозорого масла(46,40г), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

##### Стадія 2. Одержання етил-4.4.5.5.5-пентафтор-2-пентеноата

Гідроксильований складний ефір, отриманий на стадії 1(46,40г, 0,18моль), перемішували при 120°C із п'ятикислом фосфору(25,59г, 0,09моль) протягом 2,6 години, а потім дистильовали у вакуумі(95 Торр, 45 - 64°C), одержуючи необхідний ефір у вигляді прозорого масла(13,70г, вихід 35%). <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 6,78(m, 1H), 6,57(dt, 1H, J=15,9Гц, 2,0Гц), 4,30(q, 2H, J=7,3Гц), 1,34(t, 3H, J=7,1Гц).

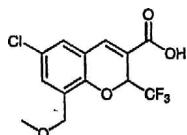
##### Стадія 3. Одержання етил-7-(1,1-диметилетил)-2-пентафторетил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

Суміш 4-трет-бутилсаліцилового альдегіду, отриманого, як описано в Прикладі 8, стадія 1(1,15г, 6,4ммоль), і складного ефіру, отриманого на стадії 2(1,59г, 7,3ммоль), розчиняли в безводному диметилформаміді(4мл). Додавали при перемішуванні карбонат калію(1,10г, 9,0ммоль), при цьому реакційна маса одержувала темно-червоне забарвлення. Перемішували масу при температурі помешкання протягом 100 годин, підкисляли 3N хлористоводневою кислотою, розбавляли етилацетатом, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи коричневе масло. Це масло очищали флеш-хроматографією на силікагелі(елюент - 10% етилацетату в гексані) і одержували масло жовтого кольору(1,72г, вихід 70%). <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,76(s, 1H), 7,14(d, 1H, J=8,1Гц), 7,04(dd, 1H, J=8,1Гц, 1,8Гц), 6,94(s, 1H), 5,92(dd, 1H, J=22,4Гц, 3,0Гц), 4,32(m, 2H), 1,35(t, 3H, J=7,2Гц), 1,30(s, 9H).

##### Стадія 4. Одержання 7-(1,1-диметилетил)-2-пентафторетил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 3(1,58г, 4,20ммоль), розчиняли в суміші тетрагідрофурану(3мл) і етанолу(3мл), обробляли 2,5N розчином гідроксиду натрію(2мл, 5ммоль) і перемішували при температурі помешкання протягом 23,3 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, підкисляли 3N хлористоводневою кислотою й одержували суспензію. Тверду фазу відокремлювали фільтруванням і перекристалізовували з етанольно-водної суміші, одержуючи тверду речовину жовтого кольору(0,76г, вихід 52%). Т. пл. продукту 171,0 - 173,5°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,93(s, 1H), 7,39(d, 1H, J=8,1Гц), 7,18(dd, 1H, J=8,1Гц, 1,8Гц), 7,02(s, 1H), 6,01(dd, 1H, J=23,1Гц, 3,2Гц), 1,32(s, 9H). FABLRMS m/z 351(M+H). EIHRMS m/z 350,0945(M<sup>+</sup>, Розраховано 350,0941). Анал. Розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 54,86; H, 4,32. Встановлено: C, 54,88; H, 4,32.

##### Приклад 112



#### 6-хлор-8-(метоксиметил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

##### Стадія 1. Одержання етил-6-хлор-8-(гідроксиметил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

Суспензію альдегіду, отриманого за методикою, описаною в Прикладі 75, стадія 1(4,78г, 14,3ммоль), охолоджували до 0°C и обробляли боргідридом натрію(0,33г, 4,8ммоль). Перемішували масу протягом 10 хвилин, гасили реакцію додаванням 3N хлористоводневої кислоти, екстрагували масу етилацетатом, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи тверду речовину коричневого кольору, котру фільтрували через шар силікагелю і одержували спирт у вигляді твердої речовини коричневого кольору(3,60г, вихід 75%). <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,66(s, 1H), 7,41(d, 1H, J=2,4Гц), 7,17(d, 1H, J=2,4Гц), 5,75(q, 1H, J=6,8Гц), 4,71(s, 2H), 4,33(m, 2H), 1,85(br s, 1H), 1,36(t, 3H, J=7,1Гц). Продукт застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

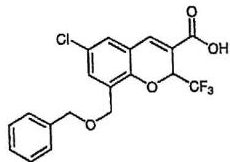
##### Стадія 2. Одержання етил-6-хлор-8-(метоксиметил)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

Спирт, отриманий на стадії 1(0,44г, 1,3ммоль), трифторметилсульфонат(трифлат) срібла(0,36г, 1,4ммоль) і 2,6-ди-трет-бутилпіридин(0,37г, 1,9ммоль) розчиняли в хлористому метилені(3мл), охолоджували до 0°C и обробляли йодистим метилом(0,40г, 2,8ммоль). Давали суміші нагрітися і перемішували при температурі помешкання протягом 4,6 години. Фільтрували масу через шар діатомової землі і промивали фільтрат 3N хлористоводневою кислотою, насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи масло коричневого кольору. Це масло очищали флеш-хроматографією на силікагелі(елюент - 10% етил ацетату в гексані) і одержували необхідний заміщений 2H-1-бензопіран(0,19г, вихід 41%) у вигляді твердої маслянистої речовини білого кольору, придатної для подальшого застосування без додаткового очищення. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,63(s, 1H), 7,39(d, 1H, J=2,6Гц), 7,13(d, 1H, J=2,6Гц), 5,72(q, 1H, J=6,8Гц), 4,44(m, 2H), 4,30(m, 2H), 3,41(s, 3H), 1,85(br s, 1H), 1,33(t, 3H, J=7,1Гц).

Стадія 3. Одержання 6-хлор-8-(метоксиметил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 2, піддавали гідролізу за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1, стадія 2. Т. пл. отриманого продукту 166,7 - 168°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,90(s, 1H), 7,50(d, 1H, J=2,6Гц), 7,46(d, 1H, J=2,4Гц), 5,92(q, 1H, J=7,1Гц), 4,49(s, 2H), 3,42(s, 3H). FABLRMS m/z 321(M-H). ESHRMS m/z 321,0141(M-H, Розраховано 321,0141). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_4$ : C, 48,39; H, 3,12. Встановлено: C, 48,45; H, 3,11.

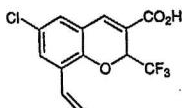
Приклад 113



6-хлор-8-(бензилоксиметил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 112. Т. пл. отриманого продукту 133,8 - 135,4°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,90(s, 1H), 7,54(d, 1H, J=2,6Гц), 7,51(d, 1H, J=2,4Гц), 7,42(m, 5H), 5,91(q, 1H, J=7,1Гц), 4,68(s, 2H), 4,63(s, 2H). FABLRMS m/z 399(M+H). ESHRMS m/z 397,0454(M-H, Розраховано 397,0461). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{O}_3$ : C, 57,23; H, 3,54; Cl, 8,89. Встановлено: C, 57,34; H, 3,63; Cl, 8,77.

Приклад 114



6-хлор-8-етеніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

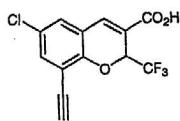
Стадія 1. Одержання етеніл-6-хлор-8-етеніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат

У круглодонній колбі місткістю 100мл в атмосфері азоту розчиняли етил-8-бром-6-хлор-2-трифторметил-2Н-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий, як описано в Прикладі 74, стадія 1(2,21г, 5,73ммоль), у толуолі(30мл безводного реактиву). Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0)(0,132г, 0,115ммоль), а потім трибутилетиленістанан(2,0г, 6,31ммоль). Отриманий розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Давали реакційній масі остудитися до температури помешкання, виливали її в 50мл 20%-ного розчину фтористого амонію і перемішували протягом години. Додавали діетиловий ефір(100мл) і промивали суміш водою(2 рази по 50мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й упарювали, одержуючи масло жовтого кольору. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією(елюент - 0,5% етилацетату в гексані) і одержували складний ефір у вигляді твердої речовини жовтого кольору(0,86г, вихід 45%) із т.пл. 75,9-77,2°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ /300МГц) 7,64(s, 1H), 7,45(d, 1H, J=2,5Гц), 7,12(d, 1H, J=2,6Гц), 6,92(dd, 1H, J=17,7Гц, 11,3Гц), 5,81(d, 1H, J=17,7Гц), 5,76(q, 1H, J=6,8Гц), 5,41(d, 2H, J=11,1Гц), 4,36-4,29(m, 2H), 1,36(t, 3H, J=7,3Гц). FABLRMS m/z 350,1(M+ $\text{NH}_4^+$ ). ESHRMS m/z 350,0796(M+ $\text{NH}_4^+$ , Розраховано 350,07710). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_3 + 4,07\% \text{H}_2\text{O}$ : C, 51,95; H, 3,94. Встановлено: C, 51,67; H, 3,69.

Стадія 2. Одержання 6-хлор-8-етеніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 1(0,350г, 1,05ммоль), розчиняли в суміші тетрагідрофурану, етанолу і води(7:2:1, 10мл), обробляли гідроксидом натрію(0,46мл, 1,05ммоль у вигляді 2,5N розчину) і перемішували при температурі помешкання протягом 18 годин. Видаляли розчинник у вакуумі і розчиняли залишок у воді(10мл). Додавали діетиловий ефір(10мл) і підкисляли масу концентрованою хлористоводневою кислотою. Розділяли шари й екстрагували водний шар діетиловим ефіром(2 рази по 10мл). З'єднували органічні фази, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали, одержуючи тверду речовину жовтого кольору, що перекристалізовували із суміші діетилового ефіру з гексаном. Одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді твердої речовини жовтого кольору(0,288г, вихід 90%) із т.пл. 183,2-185,8°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ /300МГц) 7,77(s, 1H), 7,49(d, 1H, J=2,2Гц), 7,16(d, 1H, J=2,4Гц), 6,93(dd, 1H, J=11,3Гц, 17,7Гц), 5,82(d, 1H, J=17,7Гц), 5,74(q, 1H, J=6,9Гц), 5,43(d, 1H, J=11,1Гц). FABLRMS m/z 303(M-H). ESHRMS m/z 303,0014(M-H, Розраховано 303,003582). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_3 + 1,58\% \text{H}_2\text{O}$ : C, 50,44; H, 2,78. Встановлено: C, 50,42; H, 2,65.

Приклад 115

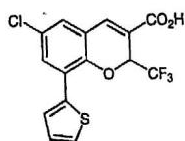


6-хлор-8-етиніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в

Прикладі 114. Т.пл. отриманого продукту 186,2-189°C  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,87(s, 1H), 7,60(d, 1H, J=2,4Гц), 7,51(d, 1H J=2,4Гц), 5,95(q, 1H, J=7,0Гц), 4,02(s, 1H). FABLRMS m/z 301(M-H). ESHRMS m/z 300,9875(M-H, Розраховано 300,9879). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{O}_3$ : C, 51,59; H, 2,00; Cl, 11,71. Встановлено: C, 51,26; H, 2,06; Cl, 11,40.

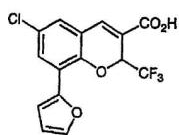
Приклад 116



6-хлор-8-(2-тієніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 114. Т.пл. отриманого продукту 257,5-258,8°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,91(s, 1H), 7,79(d, 1H, J=2,4Гц), 7,74-7,72(m, 1H), 7,62-7,61(m, 1H), 7,51(d, 1H, J=2,4Гц), 7,19-7,16(m, 1H), 6,04(q, 1H, J=7,1Гц). FABLRMS m/z 359(M-H). ESHRMS m/z 358,9747(M-H, Розраховано 358,97560). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$ : C, 49,94; H, 2,24; Cl, 9,83; S, 8,89. Встановлено: C, 50,26; H, 2,45; Cl, 9,72; S, 9,00.

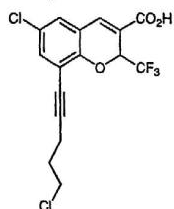
Приклад 117



6-хлор-8-(2-фураніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 114. Т.пл. отриманого продукту 171,5-173,3°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,93(s, 1H), 7,82(d, 1H, J=2,6Гц), 7,72-7,71(m, 1H), 7,50(d, 1H, J=2,6Гц), 7,16(d, 1H, J=2,4Гц), 6,65-6,63(m, 1H), 6,11(q, 1H, J=7,1Гц). FABLRMS m/z 343(M-H). ESHRMS m/z 342,9995(M-H, Розраховано 342,99850). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_4 + 1,31\% \text{H}_2\text{O}$ : C, 51,59; H, 2,46; Cl, 10,15. Встановлено: C, 51,57; H, 2,33; Cl, 10,14.

Приклад 118



6-хлор-8-(5-хлор-1-пентиніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання етил-6-хлор-8-(5-хлор-1-пентиніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

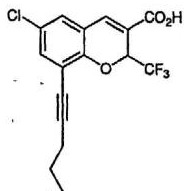
Етил-6-хлор-8-йод-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий, як описано в Прикладі 73, стадія 2(1,50г, 3,47ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0)(0,2г, 0,174ммоль), йодид міді(I)(0,066г, 0,347ммоль) і триетиламін(1,05г, 10,4ммоль) розчиняли в толуолі(50мл). Додавали за допомогою шприца 5-хлор-1-пентин(0,53г, 5,20ммоль) і перемішували суміш протягом 18 годин при температурі помешкання. Розбавляли реакційну масу діетиловим ефіром(50мл), екстрагували 0,5N хлористоводневою кислотою(2 рази по 25мл) і водою(2 рази по 25мл). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували й упарювали, одержуючи масло жовтогогарячого кольору. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією(елюент - 2% етилацетату в гексані). Перекристалізація з гексану дала необхідний складний ефір у вигляді твердої речовини білого кольору(0,96г, вихід 68%) із т.пл. 84,8-85,9°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ /300МГц) 7,61(s, 1H), 7,33(d, 1H, J=2,6Гц), 7,14(d, 1H, J=6Гц), 5,79(q, 1H, J=6,7Гц), 4,37-4,29(m, 2H), 3,75(t, 2H, J=6,7Гц), 2,67(t, 2H, J=6,7Гц), 2,11-2,03(m, 2H), 1,35(t, 3H, J=7,2Гц). FABLRMS m/z 424,1(M+ $\text{NH}_4^+$ ). ESHRMS m/z 424,0694(M+ $\text{NH}_4^+$ , Розраховано 424,06940). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_3$ : C, 53,09; H, 3,71; Cl, 17,41. Встановлено: C, 53,02; H, 3,90; Cl, 17,63.

Стадія 2. Одержання 6-хлор-8-(5-хлор-1-пентиніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 1(0,500г, 1,23ммоль), розчиняли в суміші тетрагідрофурану, етанолу і води(7:2:1, 10мл), обробляли гідроксидом натрію(0,49мл, 1,23ммоль у вигляді 2,5N розчину) і перемішували при температурі помешкання протягом 18 годин. Випарювали розчинник і розчиняли залишок у воді(10мл). Додавали діетиловий ефір(10мл) і підкисляли масу концентрованою хлористоводневою кислотою. Відокремлювали органічний шар і екстрагували водний шар діетиловим ефіром(2 рази по 10мл). З'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали,

одержуючи тверду речовину жовтого кольору, котру перекристалізовували із суміші діетилового ефіру з гексаном. Одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді твердої речовини жовтого кольору (0,371 г, вихід 80%) із т.пл. 154,4-156,4°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,88(s, 1H) 7,53(d, 1H J=2,4Гц), 7,44(d, 1H J=2,4Гц), 5,94(q, 1H, J=7,1Гц), 3,83(t, 2H, J=6,5Гц), 2,68(t, 2H, J=6,8Гц), 2,12-2,04(m, 2H). ESHRMS m/z 376,9930(M-H, Розраховано 376,9959). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_3 + 1,18\% \text{H}_2\text{O}$ : C, 50,08; H, 3,02; Cl, 18,48. Встановлено: C, 50,11; H, 2,73; Cl, 18,28.

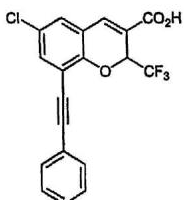
Приклад 119



6-хлор-8-(1-пентиніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 118. Т.пл. отриманого продукту 168,1-171,2°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ /300МГц) 7,75(s, 1H), 7,37(d, 1H, J=2,6Гц), 7,15(d, 1H, J=2,4Гц), 5,77(1, 1H, J=6,7Гц) (t, 2H, J=6,9Гц), 1,68-1,61(m, 2H), 1,07(t, 3H, J=7,25Гц). FABLRMS m/z 345(M+H). ESHRMS m/z 343,0373(M-H, Розраховано 343,0349). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_3 + 0,69\% \text{H}_2\text{O}$ : C, 55,36; H, 3,56. Встановлено: C, 55,21; H, 3,62.

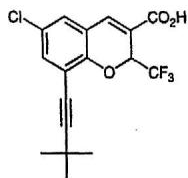
Приклад 120



6-хлор-8-(фенілетиніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 118. Т.пл. отриманого продукту 190,1-192,1°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3$ /300МГц) 7,92(s, 1H), 7,61-7,57(m, 4H), 7,47-7,44(m, 3H), 6,01(q, 1H, J=7,0Гц) ESLRMS 377(M-H). ESHRMS m/z 377,0167(M-H, Розраховано 377,0192). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_3$ : C, 60,26; H, 2,66; Cl, 9,36. Встановлено: C, 60,09; H, 2,73; Cl, 9,09.

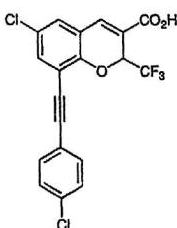
Приклад 121



6-хлор-8-(3,3-диметил-1-бутиніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 118. Т.пл. отриманого продукту 218,3-222,4°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,87(s, 1H), 7,51(d, 1H, J=2,4), 7,38(d, 1H, J=2,6), 5,92(q, 1H, J=6,9), 1,32(s, 9H). FABLRMS m/z 359(M+H). ESHRMS m/z 357,0490(M-H, Розраховано 357,05050). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{O}_3$ : C, 56,92; H, 3,93; Cl, 9,88. Встановлено: C, 56,63; H, 3,94; Cl, 10,03.

Приклад 122

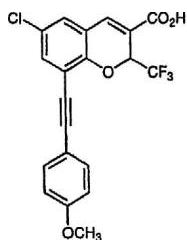


6-хлор-8-[(4-хлорфеніл)етиніл]-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в

Прикладі 118. Т.пл. отриманого продукту 210,4-211,4°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ ) 7,75(s, 1H), 7,48-7,43(m, 3H), 7,36(s, 1H), 7,33(s, 1H), 7,22(d, 1H,  $J=2,6\text{Гц}$ ), 5,82(q, 1H,  $J=6,6\text{Гц}$ ). FABLRMS  $m/z$  411(M-H). ESHRMS  $m/z$  410,9802(M-H, Розраховано 410,980259). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_3$ : C, 55,23; H, 2,20; Cl, 17,16. Встановлено: C, 55,22; H, 2,07; Cl, 17,39.

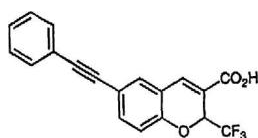
Приклад 123



6-хлор-8-[(4-метоксифеніл)етиніл]-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 118. Т.пл. отриманого продукту 217,7-218,7°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ ) 7,75(s, 1H), 7,51-7,47(m, 3H), 7,18(d, 1H,  $J=2,4\text{Гц}$ ), 6,91-6,88(m, 2H), 5,82(1, 1H,  $J=6,7\text{Гц}$ ). ESLRMS 407(M-H). ESHRMS  $m/z$  407,0293(M-H, Розраховано 407,0298). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_4$ : C, 58,77; H, 2,96; Cl, 8,67. Встановлено: C, 58,68; H, 2,85; Cl, 9,15.

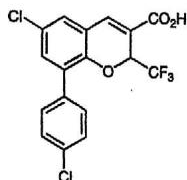
Приклад 124



6-(фенілетиніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 118, використовуючи в якості вихідного матеріалу етил-6-йод-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий, як описано в Прикладі 24, стадія 3. Т.пл. отриманого продукту 240,1-241,3°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6/300\text{МГц}$ ) 7,94(s, 1H), 7,70-7,69(m, 1H), 7,61-7,53(m, 3H), 7,44-7,41(m, 3H), 7,10(d, 1H,  $J=7,1$ ). ESHRMS 343,0550(M-H, Розраховано 343,0582). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$ : C, 66,29; H, 3,22. Встановлено: C, 66,26; H, 3,29.

Приклад 125



6-хлор-8-(4-хлорфеніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання етил-6-хлор-8-(4-хлорфеніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

Етил-6-хлор-8-йод-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий, як описано в Прикладі 73, стадія 2(1,3г, 3,02ммоль), карбонат калію(1,25г, 9,06ммоль), 4-хлорфенілборну кислоту(0,52г, 3,33ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0)(0,174г, 0,151ммоль) розчиняли в толуолі(30мл) і отриманий розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Після охолодження до температури помешкання реакційну масу виливали в етилацетат(50мл), промивали отриману суміш 1N хлористоводневою кислотою(2 рази по 25мл), насиченим розчином бікарбонату натрію(2 рази по 25мл) і водою(2 рази по 25мл). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло коричневого кольору. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією(елюент - 1% етилацетату в гексані) і одержували тверду речовину білого кольору. Після перекристалізації з гексану одержували необхідний складний ефір у вигляді твердої речовини білого кольору(0,79г, вихід 64%) із т.пл. 114,2-115,9°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ ) 7,69(s, 1H), 7,41(s, 4H), 7,30(d, 1H,  $J=2,4\text{Гц}$ ), 7,22(d, 1H,  $J=2,6\text{Гц}$ ), 5,70(q, 1H,  $J=6,9\text{Гц}$ ), 4,37-4,29(m, 2H), 1,35(t, 3H,  $J=7,1\text{Гц}$ ). ESLRMS 434(M+ $\text{NH}_4^+$ ). FABHRMS  $m/z$  434,0574(M+ $\text{NH}_4^+$ , Розраховано 434,0538). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_3$ : C, 54,70; H, 3,14; Cl, 17,00. Встановлено: C, 54,79; H, 3,18; Cl, 16,65.

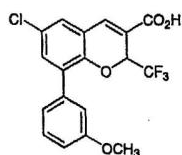
Стадія 2. Одержання 6-хлор-8-(4-хлорфеніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 1(0,500г, 1,20ммоль), розчиняли в суміші тетрагідрофурану, етанолу і води(7:2:1, 10мл), обробляли гідроксидом натрію(0,48мл, 1,20ммоль у вигляді 2,5N розчину) і перемішували при температурі помешкання протягом 18 годин. Випарювали розчинник у вакуумі і розчиняли залишок у воді(10мл). Додавали діетиловий ефір(10мл) і підкисляли масу концентрованою



хлористоводневою кислотою. Відокремлювали органічний шар і екстрагували водний шар діетиловим ефіром(2 рази по 10мл). З'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали, одержуючи тверду речовину білого кольору, що перекристалізовували із суміші діетилового ефіру з гексаном. Одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді твердої речовини білого кольору(0,40г, вихід 86%) із т.пл. 205,5-207,3°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,81(s, 1H), 7,42(s, 4H), 7,34(d, 1H, J=2,4Гц), (s, 1H), 5,69(q, 1H, J=6,8Гц). FABLRMS m/z 387(M-H). ESHRMS m/z 386,9788(M-H, Розраховано 386,980259). Анал. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 52,47; H, 2,33; Cl, 18,22. Встановлено: C, 52,38; H, 2,47; Cl, 18,20.

Приклад 126



6-хлор-8-(3-метоксифеніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

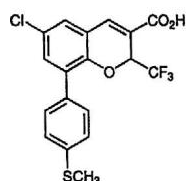
Стадія 1. Одержання етил-6-хлор-8-(3-метоксифеніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилату

У круглодонній колбі місткістю 100мл в атмосфері азоту розчиняли в 1-пропанолі(50мл) етил-6-хлор-8-йод-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий, як описано в Прикладі 73, стадія 2(1,00г, 2,31ммоль), і 3-метоксифенілборну кислоту(0,369г, 2,43ммоль). Суміш перемішували при температурі помешкання протягом півгодини до розчинення твердих компонентів. Отриманий розчин обробляли ацетатом паладію(II)(0,016г, 0,0693ммоль), трифенілфосфіном(0,055г, 0,208ммоль), карбонатом натрію(0,294г, 2,77ммоль) і деіонізованою водою(10мл). Нагрівали реакційну масу зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до температури помешкання масу екстрагували етилацетатом(1 раз 150мл і 2 рази по 25мл). З'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином бікарбонату натрію(50мл) і розсолом(2 рази по 50мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло жовтого кольору. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією(елюент - 0,5% етилацетату в гексані), одержуючи тверду речовину білого кольору. Цей продукт перекристалізовували з гексану й одержували необхідний складний ефір у вигляді твердої речовини білого кольору(0,60г, вихід 63%) із т.пл. 93,7-95,1°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,69(s, 1H), 7,35-7,32(m, 2H), 7,22(d, 1H J=6Гц), 7,05-7,03(m, 2H), 6,96-6,93(m, 1H), 5,72(q, 1H, J=6,7Гц), 4,34-4,31(m, 2H), 1,35(t, 3H, J=7,1Гц). FABLRMS m/z 413(M+H). ESHRMS m/z 413,0765(M+H, Розраховано 413,076747). Анал. Розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 58,19; H, 3,91; Cl, 8,59. Встановлено: C, 58,33; H, 4,10; Cl, 8,61.

Стадія 2. Одержання 6-хлор-8-(3-метоксифеніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 1(0,300г, 0,727ммоль), розчиняли в суміші тетрагідрофурану, етанолу і води(7:2:1, 10мл), обробляли гідроксидом натрію(0,29мл, 0,727ммоль у вигляді 2,5N розчину) і перемішували при температурі помешкання протягом 18 годин. Випарювали розчинник і розчиняли залишок у воді(10мл). Додавали діетиловий ефір(10мл), а потім декілька крапель концентрованої хлористоводневої кислоти. Відокремлювали органічний шар і екстрагували водний шар діетиловим ефіром(2 рази по 10мл). З'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи тверду речовину білого кольору, що перекристалізовували із суміші діетилового ефіру з гексаном. Одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді твердої речовини білого кольору(0,23г, вихід 81%) із т.пл. 173,1-177,4°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,81(s, 1H), 7,39-7,37(m, 2H), 7,05-7,04(m, 2H), 6,97-6,94(m, 1H), 5,71(q, 1H, J=6,7Гц), 3,85(s, 3H). ESHRMS 383,0278(M-H, Розраховано 383,029796). Анал. Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 56,20; H, 3,14; Cl, 9,21. Встановлено: C, 55,90; H, 3,11; Cl, 9,48.

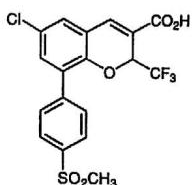
Приклад 127



6-хлор-8-[(4-метилтіо)феніл]-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 126. Т.пл. отриманого продукту 211,4-212,5°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,94(s, 1H), 7,57(d, 1H, J=2,6), 7,53-7,50(m, 2H), 7,45(d, 1H, J=2,6), 7,39-7,36(m, 2H), 5,87(q, 1H, J=7,1Гц), 2,55(s, 3H). ESHRMS 399,0051(M-H, Розраховано 399,0069). Анал. Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 53,94; H, 3,02; Cl, 8,84; S, 8,00. Встановлено: C, 53,86; H, 2,82; Cl, 8,91; S, 8,21.

Приклад 128



#### 6-хлор-8-[(4-метилсульфоніл)феніл]-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

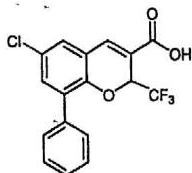
Стадія 1. Одержання етил-6-хлор-8-[(4-метилсульфоніл)феніл]-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Оксон(Охон<sup>™</sup>)(1,44г, 2,34ммоль) розчиняли у воді(10мл) і охолоджували розчин до 5°C. Повільно додавали до реакційної маси розчин етил-6-хлор-8-[(4-метилтіо)феніл]-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбо-ксилату, отриманого, як описано в Прикладі 127(етиловий ефір)(0,5г, 1,17ммоль), у метанолі(20мл) і перемішували суміш при температурі помешкання протягом 5 годин. Відганяли метанол у вакуумі. Розчин, що залишився, екстрагували хлористим метиленом(2 рази по 50мл). З'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали, одержуючи твердий продукт жовтого кольору. Цей продукт перекристалізовували із суміші ефіру з гексаном і одержували необхідний сульфон у вигляді твердої речовини білого кольору(0,46г, вихід 84%) із т.пл. 139,2-146,2°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 8,03(s, 1H), 8,00(s, 1H), 7,70(d, 2H, J=2,4Гц), 7,28(d, 1H J=2,6Гц), 5,71(q, 1H J=6,9Гц), 4,35-4,32(m, 2H), 3,11(s, 3H), 1,35(t, 3H, J=7,2Гц). FABLRMS m/z 467(M+Li). ESHRMS m/z 470,0707(M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Розраховано 478,070281). Анал. Розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 52,12; H, 3,50; Cl, 7,69. Встановлено: C, 52,17; H, 3,36; Cl, 7,77.

Стадія 2. Одержання 6-хлор-8-[(4-метилсульфоніл)феніл]-2-трифтор-метил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Сульфон, отриманий на стадії 1(0,300г, 0,651ммоль), розчиняли в суміші тетрагідрофурану, етанолу і води(7:2:1, 10мл), обробляли гідроксидом натрію(0,26мл, 0,651ммоль у вигляді 2,5N розчину) і перемішували при температурі помешкання протягом 18 годин. Випарювали розчинник у вакуумі і розчиняли залишок у воді(10мл). Додавали діетиловий ефір(10мл) і підкисляли масу концентрованою хлористоводневою кислотою. Відокремлювали органічний шар і екстрагували водний шар діетиловим ефіром(2 рази по 10мл). З'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали, одержуючи тверду речовину білого кольору, котру перекристалізовували із суміші діетилового ефіру з гексаном. Одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді твердої речовини білого кольору(0,20г, вихід 73%) із т.пл. 286,5-287,8°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 8,07(d, 2H, J=6,7Гц), 7,97(s, 1H), 7,84(d, 2H, J=6,7Гц), 7,67(d, 1H J=2,6Гц), 7,55(d, 1H, J=2,6Гц), 5,92(q, 1H, J=7,1Гц), 3,20(s, 1H). ESHRMS 430,9947(M-H Розраховано 430,996782). Анал. Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 49,95; H, 2,80; Cl, 8,19. Встановлено: C, 50,04; H, 2,80; Cl, 8,25.

#### Приклад 129



#### 6-хлор-8-феніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання етил-6-хлор-8-феніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Суміш етил-6-хлор-8-бром-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату, отриманого, як описано в Прикладі 74, стадія 1(2,0г, 5,2ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0)(2,15г, 1,7ммоль), трифенілфосфіну(0,013г, 0,05ммоль) і, 5,7ммоль) у толуолі(60мл) нагрівали при 110°C протягом 3 діб. Давали реакційній масі остигтися до температури помешкання і фільтрували через шар силікагелю, елюючи сумішшю етилацетату(25%) у гексані. Фільтрат концентрували у вакуумі, після чого очищали флешхроматографією на силікагелі(елюент - суміш етилацетату з гексаном, 1:9).

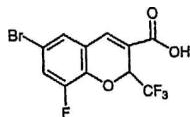
Фракції, що містять необхідний продукт, з'єднували і концентрували у вакуумі. Для видалення залишкових кількостей олова суміш розчиняли в тетрагідрофурани(10мл), додавали водний розчин фтористого амонію(10%(мас), 20мл) і перемішували протягом 2 годин при температурі помешкання. Екстрагували розчин етилацетатом. З'єднували екстракти, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи складний ефір у вигляді масла(1,30г, вихід 65%). <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,67(s, 1H), 7,47-7,36(m, 5H), 7,31(d, 1H, J=2,6Гц), 7,18(d, 1H, J=2,4Гц), 5,69(q, 1H, J=6,8Гц), 4,30(m, 2H), 1,33(t, 3H, J=7,1Гц). <sup>19</sup>F ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/282МГц) d -78,27(d, J=7,2Гц). FABLRMS m/z 383(M+H). ESHRMS m/z 400,0937(M+NH<sub>4</sub>, Розраховано 400,0927).

Стадія 2. Одержання 6-хлор-8-феніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 1(1,0г, 2,6ммоль), розчиняли в суміші тетрагідрофурану(5мл) і метанолу(5мл), обробляли гідроксидом натрію(4,0мл, 10,4ммоль у вигляді 2,5N розчину) і перемішували при температурі помешкання протягом 18 годин. Випарювали розчинник у вакуумі, розчиняли залишок в етилацетаті і підкисляли масу 3N хлористоводневою кислотою. Розчин екстрагували етилацетатом. З'єднували екстракти, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали у вакуумі, одержуючи

тверду речовину жовтого кольору. Після перекристалізації із суміші етилацетату з гексаном одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (0,42г, вихід 46%) із т.пл. 196,3-197,7°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ )  $\delta$  7,65(s, 1H), 7,40-7,23(m, 6H), 7,15(s, 1H), 5,63(q, 1H,  $J=6,5\text{Гц}$ ), 3,35(широкий s, 1H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/282\text{МГц}$ )  $\delta$  -78,71(d,  $J=5,8\text{Гц}$ ). FABLRMS  $m/z$  355(M+H). ESHRMS  $m/z$  353,0198(M-H, Розраховано 353,0192).

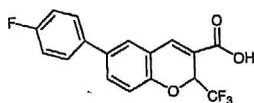
Приклад 130



6-бром-8-фтор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

4-бром-2-фторфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. отриманого продукту 206-208°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,78(s, 1H), 7,36-7,48(m, 2H), 5,87(q, 1H  $J=6,8\text{Гц}$ ). EIHRMS  $m/z$  339,9349(Розраховано 339,9358). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{BrF}_4\text{O}_3$ : C, 38,74; H, 1,48. Встановлено: C, 38,97; H, 1,60.

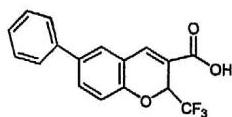
Приклад 131



6-(4-фторфеніл)-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 125, застосовуючи в якості вихідного матеріалу етил-6-йод-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий, як описано в Прикладі 24, стадія 3. Т.пл. отриманого продукту 207-210°C  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,87(s, 1H), 7,54-7,64(m, 4H), 7,10-7,20(m, 2H), 7,03(d, 1H,  $J=9,4\text{Гц}$ ), 5,77(q, 1H,  $J=7,0\text{Гц}$ ). EIHRMS  $m/z$  338,0573( $\text{M}^+$ , Розраховано 338,0566). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_3\text{O}_3 + 1,25\% \text{H}_2\text{O}$ : C, 59,62; H, 3,08. Встановлено: C, 59,61; H, 3,09.

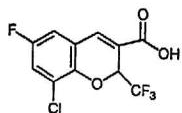
Приклад 132



6-феніл-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 125, застосовуючи в якості вихідного матеріалу етил-6-йод-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий, як описано в Прикладі 24, стадія 3. Т.пл. отриманого продукту 197-198°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,87(s, 1H), 7,28-7,64(m, 7H), 7,03(d, 1H,  $J=6,8\text{Гц}$ ), 5,76(q, 1H,  $J=7,0\text{Гц}$ ). EIHRMS  $m/z$  320,0604( $\text{M}^+$ , Розраховано 320,0660). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$ : C, 63,75; H, 3,46. Встановлено: C, 63,56; H, 3,46.

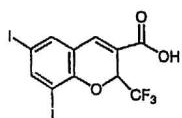
Приклад 133



8-хлор-6-фтор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

2-хлор-4-фторфенол перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 2. Т.пл. отриманого продукту 240-241°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,77(s, 1H), 7,26(dd, 1H  $J=8,3, 2,9\text{Гц}$ ), 7,14(dd, 1H,  $J=8,1, 2,9\text{Гц}$ ), 5,87(q, 1H,  $J=6,8\text{Гц}$ ). EIHRMS  $m/z$  295,9836(Розраховано 295,9863). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{ClF}_4\text{O}_3$ : C, 44,54; H, 1,70. Встановлено: C, 44,70; H, 1,73.

Приклад 134

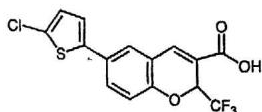


6,8-дйод-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в

Прикладі 1. Т.пл. отриманого продукту 243-244°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 8,07(d, 1H  $J=2,0\text{Гц}$ ), 7,71(s, 1H), 7,70(d, 1H,  $J=2,0\text{Гц}$ ), 5,89(q, 1H,  $J=6,8\text{Гц}$ ). ESHRMS 494,8174(Розраховано для  $\text{M-H}$  494,8202). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_3\text{I}_2\text{O}_3$ : C, 26,64; H, 1,02. Встановлено: C, 26,75; H, 1,06.

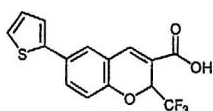
Приклад 135



6-(5-хлор-2-тієніл)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 125, застосовуючи як вихідний матеріал етил-6-йод-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий, як описано в Прикладі 72, стадія 3. Т.пл. отриманого продукту 205-206°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,83(s, 1H), 7,50-7,58(m, 2H), 7,14(d, 1H,  $J=4,0\text{Гц}$ ), 7,00(d, 1H,  $J=8,86\text{Гц}$ ), 6,93(d, 1H,  $J=4,0\text{Гц}$ ), 5,77(q, 1H,  $J=7,0\text{Гц}$ ). EHRMS  $m/z$  359,9810( $\text{M}^+$ , Розраховано 359,9835). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$ : C, 49,94; H, 2,24. Встановлено: C, 50,14; H, 2,29.

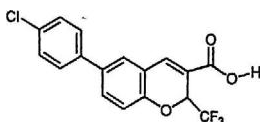
Приклад 136



6-(2-тієніл)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 125, застосовуючи як вихідний матеріал етил-6-йод-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий, як описано в Прикладі 24, стадія 3. Т.пл. отриманого продукту 209-212°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,83(s, 1H), 7,58-7,62(m, 2H), 7,30-7,38(m, 2H), 6,80-7,09(m, 2H), 5,76(q, 1H,  $J=7,0\text{Гц}$ ). FABHRMS  $m/z$  325,0153(Розраховано для  $\text{M-H}$  325,0146).

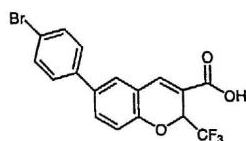
Приклад 137



6-(4-хлорфеніл)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 125, застосовуючи як вихідний матеріал етил-6-йод-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий, як описано в Прикладі 24, стадія 3. Т.пл. отриманого продукту 212-213°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,89(s, 1H), 7,56-7,66(m, 4H), 7,40-7,48(m, 2H), 7,04-7,10(m, 1H), 5,77(q, 1H,  $J=7,0\text{Гц}$ ). ESHRMS  $m/z$  353,0190 (Розраховано для  $\text{M-H}$  353,0192). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_3$ : C, 57,56; H, 2,84. Встановлено: C, 57,41; H, 2,82.

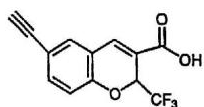
Приклад 138



6-(4-бромфеніл)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 126, застосовуючи як вихідний матеріал етил-6-йод-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий, як описано в Прикладі 24, стадія 3. Т.пл. отриманого продукту 215-216°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,89(s, 1H), 7,06-7,71(m, 6H), 7,04-7,06(m, 1H), 5,78(q, 1H,  $J=6,8\text{Гц}$ ). ESHRMS 396,9681(Розраховано для  $\text{M-H}$  396,9687).

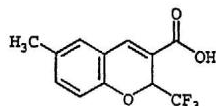
Приклад 139



6-етиніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 118, застосовуючи як вихідний матеріал етил-6-йод-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий, як описано в Прикладі 24, стадія 3. Т.пл. отриманого продукту 198-200°С. <sup>1</sup>Н ЯМР(CD<sub>3</sub>OD/300МГц) 7,80(s, 1H), 7,47(dd, 1H, J=8,5Гц, 2,0Гц), 7,41(d, 1H, J=2,0Гц), 6,97(d, 1H, J=8,5Гц), 5,71(q, 1H J=6,8Гц), 3,06(s, 1H). ESHRMS 267,0271(Розраховано для М-Н 267,0269) Анал. Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> +1,06% H<sub>2</sub>O: С, 57,60; Н, 2,72. Встановлено: С, 57,59; Н, 2,62.

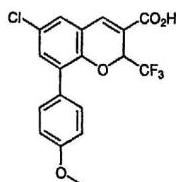
Приклад 140



6-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

4-метилсалициловий альдегід перетворювали в сполуку, зазначену в заголовку, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 1. Т.пл. отриманого продукту 191,8-193,0°С. <sup>1</sup>Н ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,80(s, 1H), 7,72-7,73(m, 2H), 6,90(d, 1H, J=8,4Гц), 5,91(q, 1H, J=7,2Гц). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>: С, 55,82; Н, 3,51. Встановлено: С, 55,89; Н, 3,49.

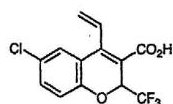
Приклад 141



6-хлор-8-(4-метоксифеніл)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 126. Т.пл. отриманого продукту 194,0-196,0°С. <sup>1</sup>Н ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,81(s, 1H), 7,44(s, 1H), 7,41(s, 1H), 7,34(d, 1H, J=2,4Гц), 7,21(d, 1H, J=2,4Гц), 6,99(s, 1H), 6,96(s, 1H), 5,69(q, 1H, J=6,7Гц), 3,86(s, 3H). FABLRMS m/z 402,2(M+NH<sub>4</sub>). ESHRMS m/z 383,0267(М-Н, Розраховано 383,029796). Анал. Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: С, 56,20; Н, 3,14; Cl, 9,21. Встановлено: С, 56,08; Н, 3,11; Cl, 9,13.

Приклад 142



6-хлор-2-трифторметил-4-етеніл-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання етил-3-(5-хлор-2-гідроксифеніл)-3-оксо-пропіонату Розчин гексаметилдисилазиду літію(800мл 1,0 М розчину в тетрагідрофурані, 800,0ммоль) охолоджували до -78°С в атмосфері азоту. Додавали при перемішуванні по краплях протягом 0,5 години розчин 5-хлор-2-гідроксіацетофенону(45,493г, 266,67ммоль) у тетрагідрофурані(130мл). Витримували реакційну масу при -78°С протягом години, нагрівали до -10°С і витримували при цій температурі протягом 2 годин, потім нагрівали до 0°С і витримували 1 годину, після чого знову охолоджували до -78°С. За допомогою шприца додавали до суміші одною порцією діетилкарбонат(35,54мл, 34,65г, 29,34ммоль). Витримували суміш при температурі -78°С протягом 0,5 години, потім протягом 0,5 години нагрівали до температури помешкання і перемішували протягом 3 годин. Обережно виливали реакційну масу в інтенсивно перемішувану суміш льоду(1200мл) і концентрованої хлористоводневої кислоти(222мл). Розділяли шари й екстрагували водний шар етилацетатом. З'єднані органічні фази промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло, що починало кристалізуватися. Додавали гексан(150мл) і продовжували кристалізацію. Кристалічний продукт відокремлювали фільтруванням із відсмоктуванням і одержували зазначену в заголовку сполуку(29,04г, вихід 45%) у вигляді жовто-коричневих голчастих кристалів із т.пл. 71,8-73,1°С. <sup>1</sup>Н ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,63(d, 1H J=2,4Гц), 7,45(dd, 1H, J= 8,9, 2,6Гц), 6,98(d, 1H, J=8,9Гц), 4,25(q, 2H, J=7,3Гц), 3,98(s, 2H), 1,29(t, 3H, J=7,3Гц). FABLRMS m/z 249(M+Li). EIHRMS m/z 242,0346(M<sup>+</sup>, Розраховано 242,0346). Анал. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>4</sub> С, 54,45; Н, 4,57. Встановлено: С, 54,48; Н, 4,62.

Стадія 2. Одержання етил-2-трифторметил-6-хлор-4-оксо-4Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

Складний кетоефір, отриманий на стадії 1(19,2г, 79,1ммоль), додавали до суміші трифтороцтового ангідриду(67,2мл, 49,9г, 475,8ммоль), карбонату калію(44г, 318ммоль) і толуолу(400мл). Отриману суспензію перемішували протягом 36 годин при температурі помешкання, а потім нагрівали з зворотним холодильником протягом 4 годин. Після охолодження до температури помешкання суспензію виливали в інтенсивно перемішувану(механічною мішалкою) суміш льоду(300мл) і водного розчину хлористоводневої

кислоти(12N, 50мл). Отриману органічну фазу відокремлювали від прозорої суміші, промивали водою(5 разів по 500мл), розсоллом(1 раз, 500мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи тверду речовину жовто-коричневого кольору, котру висушували в глибокому вакуумі. Цей продукт частково розчиняли в гептані(100мл) і етилацетаті(12мл) при нагріванні на паровій бані і фільтрували для відділення нерозчинного залишку. Фільтрат лишали для охолодження до температури помешкання й одержували необхідне похідне 4-оксо-4Н-1-бензопірану у вигляді легких дрібних кристалів жовто-коричневого кольору(14,17г, вихід 56%) із т.пл. 106,7- 108,6°C. Чистота продукту була достатньою для використання його на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3. Одержання етил-2-трифторметил-4-оксо-дигідро-1-бензопіран-3-карбоксилату

Охолоджений до 0°C розчин кетону, отриманого на стадії 2(6,92г, 21,58ммоль), у тетрагідрофурані(40мл) і етанолі(50мл) обробляли при перемішуванні боргідром натрію( $\text{NaBH}_4$ , 0,41г, 10,79ммоль), що додавали частинами. Через 3 години додавали частинами протягом години додаткові кількості боргідриду натрію(0,30г, 7,93ммоль). Реакційну суміш виливали в інтенсивно перемішувану охолоджену хлористоводневу кислоту(15мл 12N  $\text{HCl}$ , розведеною водою до обсягу 300мл). У процесі змішування виділявся осад, котрий відокремлювали фільтруванням із відсмоктуванням і сушили в глибокому вакуумі. Одержували необхідне похідне 4-оксо-дигідро-1-бензопірану у вигляді білого порошку(6,92г, вихід 99%) із т.пл. 80,2-84,9°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/300\text{MГц}$ ) 12,60(br s, 1H), 7,69(d, 1H, J=2,6Гц), 7,34(dd, 1H J=2,6Гц, 8,7Гц), 6,93(d, 1H, J=8,7Гц), 5,59(q, 1H, J=6,6Гц), 4,46-4,23(m, 2H), 1,35(t, 3H, J=7,0Гц). FABLRMS m/z 329(M+Li). EIHRRMS m/z 322,0213(M+), Розраховано 322,0220). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$  з 3,57% води: C, 46,67; H, 3,41. Встановлено: C, 46,62; H, 3,14.

Стадія 4. Одержання етил-6-хлор-4-(трифторметансульфокси)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

У колбу Мортон місткістю 50мл, обладнану діафрагмою і краплинною лійкою, завантажували 2,6-дитрет-бутилпіридин(1,782г, 8,679ммоль), хлористий метилен(15мл) і ангідрид трифторметансульфо кислоти(1,22мл, 2,04г, 7,23ммоль), а потім по краплях додавали протягом 0,33 години розчин хроман-4-ону, отриманого на стадії 3(2,145г, 5,786ммоль) у хлористому метилени(12мл). Після перемішування при температурі помешкання протягом 16 годин реакційну масу концентрували у вакуумі і розбавляли діетиловим ефіром(50мл), при цьому утворювалася суспензія. Суспензію фільтрували з відсмоктуванням, промивали фільтрат охолодженої 2N хлористоводневою кислотою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи необхідний трифлат у вигляді ясно-жовтого порошку(1,45г, вихід 55%) із чистотою, достатньою для застосування без додаткового очищення. Т.пл. 79,2-80,4°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/300\text{MГц}$ ) 7,40(s, 1H), 7,37(d, 1H, J=2,4Гц), 7,02-6,99(m, 1H), 5,92(q, 1H, J=6,6Гц), 4,47-4,32(m, 2H), 1,39(t, 3H, J=7,2Гц).

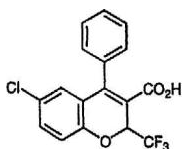
Стадія 5. Одержання етил-6-хлор-4-етеніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату

У круглодонній колбі місткістю 100мл розчиняли в атмосфері азоту етил-6-хлор-4-трифторметансульфокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат, отриманий на стадії 4(1,50г, 3,30ммоль), у безводному тетрагідрофурані(40мл). Додавали тетракіс(трифеніл фосфін)паладій(0)(0,267г, 0,231ммоль) і хлористий літій(0,140г, 3,3ммоль), а потім трибутилетенілстанан(1,15г, 3,6ммоль). Отриманий розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Після закінчення цього часу газохроматографічний аналіз із мас-спектрометричним детектуванням показав, що вихідний матеріал повністю вступив у реакцію. Давали реакційній масі охолодитися до температури помешкання і виливали її в 20%-ний розчин фтористого амонію(50мл). Після перемішування протягом години додавали діетиловий ефір(100мл) і промивали суміш водою(2 рази по 50мл). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло коричневого кольору. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією(елюент - гексан) і одержували необхідний складний ефір у вигляді масла жовтого кольору, що кристалізується при стоянні(0,760г, вихід 69%). Т.пл. 51,9-53,2°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/300\text{MГц}$ ) 7,46(d, 1H, J=2,4Гц), 7,28-7,14(m, 2H), 6,96(d, 1H, J=8,7Гц), 5,77-5,71(m, 2H), 5,38(dd, J=1,2Гц, 17,9Гц), 4,32-4,26(m, 2H), 1,33(t, 2H, J=7,1Гц). FABLRMS m/z 333,2(M+H). ESHRMS m/z 333,0510(M+H, Розраховано 333,050532). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_3$ (1,14 wt%  $\text{H}_2\text{O}$ ): C, 53,53; H, 3,72; Cl, 10,53. Встановлено: C, 53,46; H, 3,42; Cl, 10,70.

Стадія 6. Одержання 6-хлор-4-етеніл-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 5(0,300г, 0,902ммоль), розчиняли в суміші тетрагідрофурану, етанолу і води(7:2:1, 10мл), обробляли гідроксидом натрію(0,360мл, 0,902ммоль у вигляді 2,5N розчину) і перемішували при температурі помешкання протягом 18 годин. Випарювали розчинник у вакуумі і розчиняли залишок у воді(10мл). Додавали діетиловий ефір(10мл) і підкисляли масу концентрованою хлористоводневою кислотою. Відокремлювали органічний шар і екстрагували водний шар діетиловим ефіром(2 рази по 10мл). З'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи тверду речовину жовтого кольору, котру перекристалізовували із суміші діетилового ефіру з гексаном. Одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді твердої речовини білого кольору(0,163г, вихід 59%) із т.пл. 143,0-145,0°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/300\text{MГц}$ ) 7,49(d, 1H J=2,6Гц), 7,33-7,17(m, 2H), 6,99(d, 1H, J=8,5Гц), 5,82-5,72(m, 2H), 5,42(d, 1H, J=17,9Гц). ESHRMS 303,00207(M+H Розраховано 303,003582). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_3$ (1,10 wt %  $\text{H}_2\text{O}$ ): C, 50,69; H, 2,74; Cl, 11,51. Встановлено: C, 50,57; H, 2,37; Cl, 11,75.

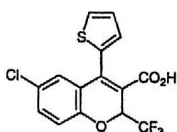
Приклад 143



#### 6-хлор-2-трифторметил-4-феніл-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували з етил-6-хлор-4-трифторметансульфокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату, отриманого, як описано в Прикладі 142, стадія 4, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 142, стадії 5 і 6. Т.пл. отриманого продукту 225,5-226,6°С. <sup>1</sup>Н ЯМР(диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub>/300МГц) 7,46-7,39(м, 4Н), 7,20-7,13(м, 3Н), 6,52(д, 1Н J=2,42Гц), 6,12(к, 1Н J=7,1Гц). FABLRMS m/z 355,1(M+H). ESHRMS m/z 353,0215(M-H, Розраховано 353,019232). Анал. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: С, 57,56; Н, 2,84; Cl, 10,17. Встановлено: С, 57,18; Н, 2,66; Cl, 10,17.

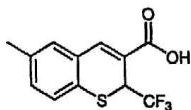
#### Приклад 144



#### 6-хлор-4-(2-тієніл)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти одержували з етил-6-хлор-4-трифторметансульфокси-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилату, отриманого, як описано в Прикладі 142, стадія 4, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 142, стадії 5 і 6. Т.пл. отриманого продукту 200,8-206,7°С. <sup>1</sup>Н ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,52(dd, 1Н J=1,21, 5,04Гц), 7,28(dd, 1Н, J=2,42Гц, 8,67Гц), 7,15(dd, 1Н, J=1,21Гц, 3,42Гц), 6,98-6,93(м, 2Н), 5,83(к, 1Н, J=6,9Гц). FABLRMS m/z 378(M+NH<sub>4</sub>). Анал. Розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: С, 49,94; Н, 2,24; Cl, 9,83; S, 8,89. Встановлено: С, 50,02; Н, 1,98; Cl, 9,34; S, 8,89.

#### Приклад 145



#### 6-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота

##### Стадія 1. Одержання 5-метил-2-меркаптобензальдегіду

До розчину я-бутиллітію(33мл, 1,6М у гексані, 82,5ммоль) додавали за допомогою шприца тетраметилетилендіамін(ТМЕДА)(12,6мл, 83,5ммоль) і охолоджували суміш до 0°С. Додавали при перемішуванні протягом 5 хвилин розчин р-тіокрезолу(4,53г, 36,5ммоль). Суспензію жовто-коричневого кольору, що утворилася, перемішували при температурі помешкання протягом ночі, охолоджували до 0°С і за допомогою шприца додавали протягом двох хвилин диметилформамід(4,0мл, 3,77г, 51,6ммоль). Отриману густу суспензію перемішували при температурі помешкання протягом 1,3 години. Додавали реакційну масу до 3N хлористоводневої кислоти(150мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло коричневого кольору. Це масло очищали флеш-хроматографією на силікагелі(елюент - 10% етилацетату в гексані) і одержували 5-метил-2-меркаптобензальдегід(4,47г, вихід 69%) у вигляді інтенсивно пофарбованої жовтої твердої речовини, придатної для подальшого вжитку без додаткового очищення.

##### Стадія 2. Одержання етил-6-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензотіопіран-3-карбоксилату

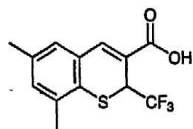
До суміші диметилформаміду(5мл) і 4,4,4-трифторкротонату(4,32г, 25,7ммоль) додавали 5-метил-2-меркаптобензальдегід, отриманий на стадії 1(3,25г, 21,3ммоль). Додавали при перемішуванні карбонат калію(3,78г, 27,3ммоль), при цьому реакційна маса приймала темно-червоне забарвлення. Перемішували суміш при температурі помешкання протягом 20 годин, підкисляли 3N хлористоводневою кислотою, розбавляли етилацетатом і промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи масло. Це масло кристалізували із суміші діетилового ефіру з петролейним ефіром, одержуючи етил-6-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензотіопіран-3-карбоксилат у вигляді жовтуватої твердої речовини(4,47г, вихід 69%) із т.пл. 93,1-94,7°С. <sup>1</sup>Н ЯМР(ацетон-*d*<sub>6</sub>/300МГц) 7,94(с, 1Н), 7,41(с, 1Н), 7,31(д, 1Н, J=7,9Гц), 7,25(д, 1Н, J=7,9Гц), 4,96(к, 1Н, J=8,5Гц), 4,33(м, 2Н), 2,34(с, 3Н), 1,35(т, 3Н, J=7,0Гц). FABLRMS m/z 309(M+Li).

##### Стадія 3. Одержання 6-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензотіопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 2(0,55г, 1,8ммоль), розчиняли в тетрагідрофурані(1,5мл) і етанолі(1,5мл), обробляли 2,5N розчином гідроксиду натрію(1,5мл, 3,8ммоль) і перемішували при температурі помешкання протягом 88 годин. Концентрували реакційну суміш у вакуумі, підкисляли 3N хлористоводневою кислотою, фільтрували і перекристалізовували твердий залишок із суміші діетилового

ефіру з петролейним ефіром, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору(0,14г, вихід 28%). Т.пл. 180,8-184,2°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,95(s, 1H), 7,42(s, 1H), 7,31(d, 1H J=8,1Гц), 7,25(d, 1H, J=8,1Гц), 4,94(q, 1H, J=8,7Гц), 2,34(s, 3H). FABLRMS m/z 281(M+Li). EIHRMS m/z 274,0250(M<sup>+</sup>, Розраховано 274,0275). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 52,55; H, 3,31. Встановлено: C, 52,54; H, 3,35.

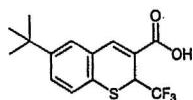
Приклад 146



#### 6,8-диметил-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензотіопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 145. Т.пл. отриманого продукту 220-225°C(плавиться з розкладанням).  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 11,5(br s, 1H), 7,94(s, 1H), 7,26(s, 1H), 7,14(s, 1H), 7,14(s, 1H), 4,98(q, 1H, J=8,7Гц), 2,34(s, 3H), 2,31(s, 3H). FABLRMS m/z 295(M+Li). EIHRMS m/z 288,0431(M<sup>+</sup>, Розраховано 288,0432). Анал. Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 54,16; H, 3,85. Встановлено: C, 54,10; H, 3,91.

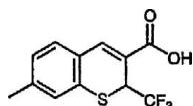
Приклад 147



#### 6-(1,1-диметилетил)-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензотіопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 145. Т.пл. отриманого продукту 183,8-184,6°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 8,04(s, 1H), 7,68(d, 1H, J=2,2Гц), 7,46(dd, 1H, J=8,3Гц, 2,2Гц), 7,37(d, 1H, J=8,3Гц), 4,94(q, 1H, J=8,7Гц), 1,34(s, 9H). FABLRMS m/z 334(M+NH<sub>4</sub>). ESHRMS m/z 334,1087 300МГц) 7,52(dd, 1H, J=1,21Гц, 5,04Гц), 7,28(dd, 1H, J=2,42Гц, 8,67Гц), 7,15(dd, 1H, J=1,21Гц, 3,42Гц), 6,98-6,93(m, 2H), 5,83(q, 1H, J=6,9Гц). FABLRMS m/z 378(M+NH<sub>4</sub>). Анал. Розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 49,94; H, 2,24; Cl, 9,83; S, 8,89. Встановлено: C, 50,02; H, 1,98; Cl, 9,34; S, 8,89.(M+NH<sub>4</sub>, Розраховано 334,1089). Анал. Розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 56,95; H, 4,78. Встановлено: C, 57,03; H, 4,83.

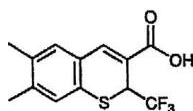
Приклад 148



#### 7-метил-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензотіопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 145. Т.пл. отриманого продукту 186,6-191,9°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,96(s, 1H), 7,49(dd, 1H, J=7,6Гц, 2,82Гц), 7,27(s, 1H), 7,14(d, 1H J=7,6Гц), 4,96(q, 1H, J=5,3Гц), 2,36(s, 3H). ESHRMS 273,0204 (M-H, Розраховано 273,0197). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S(3,32 wt% H<sub>2</sub>O): C, 50,81; H, 3,57. Встановлено: C, 50,79; H, 3,44.

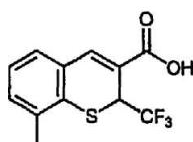
Приклад 149



#### 6,7-диметил-2-трифторметил-2H-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2H-1-бензотіопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 145. Т.пл. отриманого продукту 235-237°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 7,90(s, 1H), 7,33(s, 1H), 7,19(s, 1H), 4,91(q, 1H, J=8,7Гц), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 3H). FABLRMS m/z 295(M+Li). EIHRMS m/z 288,0439(M<sup>+</sup>, Розраховано 288,0432). Анал. Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 54,16; H, 3,85. Встановлено: C, 54,13; H, 3,85.

Приклад 150

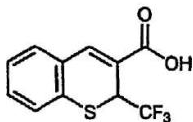




#### 8-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензотіопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 145. Т.пл. отриманого продукту 224-225°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 11,60(br s, 1H), 8,00(s, 1H), 7,44(d, 1H, J=6,7Гц), 7,31(d, 1H, J=6,8Гц), 7,21(m, 1H), 5,05(q, 1H, J=8,5Гц), 2,38(s, 3H). FABLRMS m/z 292(M+NH<sub>4</sub>): ESHRMS m/z 292,0591(M+NH<sub>4</sub>, Розраховано 292,0619). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 52,55; H, 3,31. Встановлено: C, 52,63; H, 3,38.

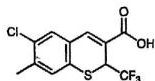
Приклад 151



#### 2-трифторметил-2Н-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензотіопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 145. Т.пл. отриманого продукту 187-190°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 8,01(s, 1H), 7,60(d, 1H, J=7,5Гц), 7,45(m, 2H), 7,31(m, 1H), 4,98(d, 1H, J=8,7Гц). ESHRMS 259,0070(M-H, Розраховано 259,0041). Анал. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 50,77; H, 2,71. Встановлено: C, 50,75; H, 2,78.

Приклад 152



#### 6-хлор-7-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання N,N-диметил-О-(4-хлор-2-форміл-5-метилфеніл)-тіокарбамату

Суміш 5-хлор-4-метилсаліцилового альдегіду(12,96г, 76,0ммоль) і триетиламіну(11,58г, 114,4ммоль) розчиняли в безводному диметилформаміді(15мл), додавали N,N-диметилтіокарбамоїлхлорид(11,25г, 91,0ммоль) і перемішували при температурі помешкання протягом 16 годин. Обробляли реакційну масу 3N хлористоводневою кислотою(50мл) і фільтрували, одержуючи тверду речовину жовтогарячого кольору. Цей продукт розчиняли в етилацетаті, промивали 3N хлористоводневою кислотою, водою і розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи твердий продукт коричневого кольору(16,79г), що перекристалізовували із суміші діетилового ефіру з гексаном і одержували необхідний О-арилтіокарбамат у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору(4,92г, вихід 25%). <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 9,96(s, 1H), 7,80(s, 1H), 7,19(s, 1H), 3,46(s, 3H), 3,42(s, 3H), 2,43(s, 3H).

Стадія 2. Одержання N,N-диметил-5-(4-хлор-2-форміл-5-метилфеніл)-тіокарбамату

О-арилтіокарбамат, отриманий на стадії 1(4,92г, 19,1ммоль), розчиняли в N,N-диметиланіліні(25мл), поставили на водяну баню і перемішували при 200°C протягом 1,5 години. Охолоджували реакційну суміш до температури помешкання і виливали в суміш 3N хлористоводневої кислоти(200мл) і льоду. Фільтруванням відокремлювали напівтвердий продукт коричневого кольору, що розчиняли в етилацетаті, промивали 3N хлористоводневою кислотою і розсолем, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи S-арилтіокарбамат у вигляді коричневого масла(3,80г, вихід 77%), що застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3. Одержання етил-6-хлор-7-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензотіопіран-3-карбоксилату

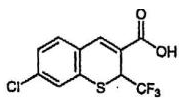
S-арилтіокарбамат, отриманий на стадії 2(3,80г, 14,7ммоль), розчиняли в тетрагідрофурані(10мл) і етанолі(10мл), обробляли 2,5N розчином гідроксиду натрію(16,5мл, 34,2ммоль) і перемішували при температурі помешкання протягом 0,9 години. Розбавляли реакційну масу діетиловим ефіром, промивали 3N хлористоводневою кислотою і розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений заміщений 2-меркаптобензальдегід у вигляді коричневого масла(2,82г). Це масло додавали до суміші диметилформаміду(10мл) і етил-4,4,4-трифторкротонату(3,89г, 23,1ммоль). Додавали при перемішуванні карбонат калію(3,23г, 23,4ммоль). При цьому реакційна маса одержувала темно-червоне забарвлення. Перемішували масу при температурі помешкання протягом 14,5 годин, підкисляли її 3N хлористоводневою кислотою й екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи твердий продукт жовтого кольору(6,36г), котрий застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 4. Одержання 6-хлор-7-метил-2-трифторметил-2Н-1-бензотіопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 3(2,02г, 6,0ммоль), розчиняли в тетрагідрофурані(10мл) і етанолі(10мл), обробляли 2,5N розчином гідроксиду натрію(5,5мл, 13,8ммоль) і перемішували при температурі помешкання протягом 4,8 години. Концентрували реакційну суміш у вакуумі і підкисляли 3N хлористоводневою кислотою. Отриману суспензію фільтрували і перекристалізовували твердий залишок з етанольно-водної суміші, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору(0,20г, вихід 11%). Т.пл. 240,5-241,7°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,99(s, 1H), 7,67(s, 1H), 7,43(s, 1H), 4,99(q, 1H, J=8,5Гц), 2,39(s, 3H). FABLRMS m/z 307(M-H). FABHRMS m/z 306,9831(M-H, Розраховано

306,9807). Анал. Розраховано для  $C_{12}H_8ClF_3O_2S$ : C, 46,69; H, 2,61; Cl, 11,48. Встановлено: C, 46,78; H, 2,61; Cl, 11,41.

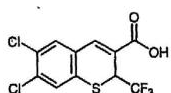
Приклад 153



7-хлор-2-трифторметил-2Н-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензотіопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 152. Т.пл. отриманого продукту 225,7-227,3°C.  $^1H$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 8,02(s, 1H), 7,63(d, 1H, J=8,3Гц), 7,54(d, 1H, J=2,0Гц), 7,36(dd, 1H, J=8,3Гц, 2,0Гц), 5,04(q, 1H, J=8,5Гц). ESHRMS 292,9646(M-H, Розраховано 292,9651).

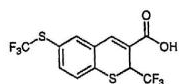
Приклад 154



6,7-дихлор-2-трифторметил-2Н-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензотіопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 152. Т.пл. отриманого продукту 262,5-263,5°C.  $^1H$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 8,04(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,74(s, 1H), 5,09(q, 1H, J=8,5Гц). ESHRMS 326,9242(M-H, Розраховано 326,9261).

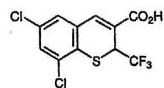
Приклад 155



2-трифторметил-6-[(трифторметил)тіо]-2Н-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензотіопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 152. Т.пл. отриманого продукту 129,3-132,4°C.  $^1H$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 8,10(s, 2H), 8,00(s, 2H), 7,71(d, 2H, J=8,1Гц), 7,65(d, 2H, J=8,1Гц), 5,09(q, 1H J=8,5Гц). ESHRMS 358,9630(M-H, Розраховано 358,9635).

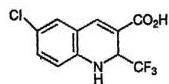
Приклад 156



6,8-дихлор-2-трифторметил-2Н-1-бензотіопіран-3-карбонова кислота

Це похідне 2Н-1-бензотіопіран-3-карбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 152. Т.пл. отриманого продукту 217,9-220,3°C.  $^1H$  ЯМР(ацетон- $d_6$ /300МГц) 12,50-11,20(br s, 1H exch.), 8,06(s, 1H), 7,75(d, 1H J=2,0Гц), 7,64(d, 1H, J=2,2Гц), 5,23(q, 1H, J=8,5Гц). ESHRMS 327(M-H). ESHRMS m/z 326,9272(M-H, Розраховано 326,9261).

Приклад 157



6-хлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота

Стадія 1. Одержання 2-аміно-5-хлорбензальдегіду 2-аміно-5-хлорбензиловий спирт(4,8г, 30ммоль) і активований оксид марганцю(IV)(21г, 240ммоль) кип'ятили зі зворотним холодильником у хлороформі(100мл) протягом години. Давали масі остудитися, фільтрували через діатомову землю і концентрували у вакуумі, одержуючи 2-аміно-5-хлорбензальдегід у вигляді темної твердої речовини(4,14г, вихід 81%) із т.пл. 74-76°C  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3$ /300МГц) 9,80(s, 1H), 7,42(s, 1H), 7,23(d, 1H, J=7,0Гц), 6,60(d, 1H, J=7,0Гц).

Стадія 2. Одержання етил-6-хлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилату

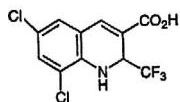
2-аміно-5-хлорбензальдегід, отриманий на стадії 1(15,0г, 96ммоль), безводний карбонат калію(27,6г, 200ммоль) і етил-4,4,4-трифторкротонат(34мл, 200ммоль) змішували в безводному диметилформаміді(60мл) і нагрівали при 100°C протягом 7 годин. Давали масі остудитися і розподіляли її між етилацетатом(200мл) і водою(200мл). Водний шар екстрагували етилацетатом(1 раз, 100мл). Органічні фази з'єднували, промивали один раз розсолем(200мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи темне масло, що тужавіє при стоянні. Застиглий продукт очищали флеш-хроматографією(силікагель, елюент - етил ацетат із гексаном, 1:9). Фракції, що містять цільовий продукт,

з'єднували, концентрували у вакуумі і перекристалізовували залишок із суміші етилацетату з гексаном, одержуючи етил-6-хлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилат у вигляді твердої речовини жовтого кольору(16,36г, вихід 56%) із т.пл. 132,6- 134,2°С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ ) 7,61(s, 1H), 7,10(m, 2H), 6,55(d, 1H, J=8,0Гц), 5,10(q, 1H, J=6,0Гц), 4,55(br s, 1H), 4,23(m, 2H), 1,32(t, 3H, J=7,0Гц). FABLRMS m/z 306,0468( $\text{M}+\text{H}^+$ , Розраховано 306,0509). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{F}_3\text{Cl}$ : C, 51,08; H, 3,63; N, 4,58. Встановлено: C, 50,81; H, 3,49; N, 4,72.

Стадія 3. Одержання 6-хлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолін-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 2(1,7г, 5,6ммоль), і 2,5N розчин гідроксиду натрію(4,4мл, 11ммоль) змішували з тетрагідрофураном(25мл), метанолом(10мл) і водою(25мл). Після перемішування протягом ночі масу концентрували у вакуумі для видалення тетрагідрофурану і метанолу. Водний розчин, що залишився, екстрагували діетиловим ефіром(2 рази по 100мл). Водний шар підкисляли 2N хлористоводневою кислотою, при цьому осаджувалося масло. Це масло очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексану з етилацетатом(1:1). Фракції, що містять цільовий продукт, з'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з хлористим метиленом і фільтрували, одержуючи 6-хлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонову кислоту у вигляді твердої речовини жовтого кольору(0,645г, вихід 41%). Т.пл. 187,8-188,8°С.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6/300\text{МГц}$ ) 7,69(s, 1H), 7,36(s, 1H), 7,15(d, 1H, J=8,0Гц), 6,83(d, 1H, J=8,0Гц), 6,60(br s, 1H), 5,20(m, 1H). ESHRMS 276,0040(M-H Розраховано 276,0039). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_2\text{F}_3\text{Cl} + 2,6\% \text{H}_2\text{O}$ : C, 46,39; H, 2,98; N, 4,92. Встановлено: C, 45,99; H, 2,54; N, 4,85.

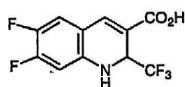
Приклад 158



6,8-дихлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота

Це похідне 1,2-дигідро-3-хінолінкарбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 157. Т.пл. отриманого продукту 223,4-225,7°С.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6/300\text{МГц}$ ) 7,82(s, 1H), 7,40(m, 2H), 6,53(br s, 1H), 5,40(m, 1H). ESHRMS 309,9657(M-H Розраховано 309,9649). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{NO}_2\text{F}_3\text{Cl}_2$ : C, 42,34; H, 1,94; N, 4,49. Встановлено: C, 42,20; H, 1,74; N, 4,52.

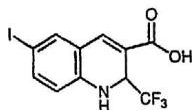
Приклад 159



6,7-дифтор-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота

Це похідне 1,2-дигідро-3-хінолінкарбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 157. Т.пл. отриманого продукту 186,6-188,9°С.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6/300\text{МГц}$ ) 7,79(s, 1H), 7,32(m, 1H), 6,71(m, 1H), 6,64(br s, 1H), 5,21(m, 1H). ESHRMS 278,0262(M-H, Розраховано 278,0240). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{NO}_2\text{F}_5 + 1,58\% \text{H}_2\text{O}$ : C, 46,58; H, 2,31; N, 4,94. Встановлено: C, 46,20; H, 2,07; N, 4,54.

Приклад 160



6-йод-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота

Стадія 1. Одержання етил-6-йод-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилату

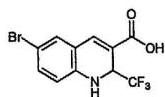
Суміш 5-йод-2-амінобензальдегіду(24,0г, 96,7ммоль), диазабіцикло-[2.2.2]ундец-7-ену(32,2г, 212,0ммоль) і етил-4,4,4-трифторкротонату(35,7г, 212,0ммоль) у 1,3-диметил-3,4,5,6-піримідинону(48мл) нагрівали при 60°С протягом 8 годин. Охолоджували масу до температури помешкання і виливали її в суміш етилацетату з гексаном(1:1, 500мл). Розчин екстрагували 2,5N водним розчином хлористоводневої кислоти(2 рази по 200мл), насиченим водним розчином хлористого амонію(2 рази по 200мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отримане масло темно-жовтого кольору розчиняли в гексані(100мл). При стоянні в розчині утворювалися дрібні кристали жовтого кольору. Після фільтрування цієї суспензії з відсмоктуванням одержували етил-6-йод-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилат у вигляді мілkokристалічної речовини жовтого кольору(19,3г, вихід 50%) із т.пл. 137-138°С.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ ) 7,62(s, 1H), 7,36-7,48(m, 2H), 6,43(d, J=8,2Гц), 5,36(br s, 1H), 5,11(q, 1H, J=7,1Гц), 4,25-4,35(m, 2H), 1,34(t, 3H, J=7,0Гц). ESHRMS 395,9716(M-H Розраховано 395,9708).

Стадія 2. Одержання 6-йод-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонової кислоти

Проводили гідроліз складного ефіру, отриманого на стадії 1, за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 157, стадія 3, і одержували відповідну карбонову кислоту з т.пл. 188-192°С.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,668(s, 1H), 7,46(d, 1H, J=2,2Гц), 7,39(dd, 1H, J=8,4Гц, 2,2Гц), 6,52(d, 1H, J=8,4Гц),

5,01(q, 1H, J=7,5Гц). EIHRMS m/z 367,9401(M, Розраховано 367,9395).

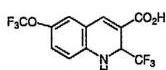
Приклад 161



6-бром-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота

Це похідне 1,2-дигідро-3-хінолінкарбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній, в Прикладі 160. Т.пл. отриманого продукту 185-186°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CD<sub>3</sub>OD/300МГц) 7,68(s, 1H), 7,31(d, 1H, J=2,2Гц), 7,23(dd, 1H, J=8,7, 2,2Гц), 6,64(d, 1H, J=8,7Гц), 5,01(q, 1H, J=7,5Гц). EIHRMS m/z 319,9519(M, Розраховано 319,9534). Анал. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: C, 41,02; H, 2,19; N, 4,35. Встановлено: C, 41,27; H, 2,23; N, 4,26.

Приклад 162



1,2-дигідро-6-трифторметокси-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота

Стадія 1. Одержання 2-аміно-5-трифторметоксибензойної кислоти

5-(трифторметокси)ізатин(15,0г, 65ммоль) і гранульований гідроксид калію(4г) змішували у воді(35мл) і охолоджували до 0°C. При інтенсивному перемішуванні додавали по краплях розчин 30%-ного перекису водню(11,7г) і гранульованого гідроксиду калію(5,8г) у воді(80мл), підтримуючи температуру маси нижче 10°C. Після перемішування протягом години при 0°C додавали по краплях крижану оцтову кислоту(22мл), при цьому відбувалося вспінювання маси й утворювався осад. Масу перемішували протягом ночі і фільтрували, одержуючи 2-аміно-5-трифторметоксибензойну кислоту у вигляді твердої речовини бурштинового кольору(12,5г, вихід 87%). Невелику кількість продукту перекристалізовували із суміші етилацетату з гексаном для одержання проби для аналізу у вигляді голчастих кристалів бурштинового кольору, а основну кількість сполуки використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Т.пл. 142,5-144,2°C <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,98(s, 1H), 7,18(d, 1H, J=8,0Гц) 6,62(d, 1H, J=8,0Гц), 6,40(br s, 2H). Анал. Розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>: C, 43,45; H, 2,73; N, 6,33. Встановлено: C, 43,40; H, 2,65; N, 6,35.

Стадія 2. Одержання 2-аміно-5-трифторметоксибензильового спирту 2-аміно-5-трифторметоксибензойну кислоту(2,0г, 9,0ммоль) у тетрагідрофурані(20мл) додавали по краплях до боран-метилсульфідного комплексу(1,5мл, 15,0ммоль) у тетрагідрофурані(5мл). Реакційну масу нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, після чого давали остудитися. Додавали по краплях розчин 30%-ного перекису водню(0,5мл) і 2,5N гідроксиду натрію(0,5мл) у воді(10мл) і перемішували масу протягом півгодини. Після розведення діетиловим ефіром(50мл) органічний шар промивали 0,1M водним розчином мета-бісульфіту натрію(2 рази по 10мл) і 2,5N водним розчином гідроксиду натрію(2 рази по 10мл). Додатково розбавляли органічний шар гексаном(50мл) і промивали розсолом(2 рази по 20мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи масло бурштинового кольору(1,9г), що тужавіло. Затверділий продукт перекристалізовували із суміші етилацетату з гексаном і одержували 2-аміно-5-трифторметоксибензильовий спирт у вигляді твердої речовини світло-бурштинового кольору(1,44г, вихід 77%) із т.пл. 75,9-77,6°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,00(m, 2H), 6,65(d, 1H J=8,0Гц), 4,05(s, 2H), 3,25(br s, 3H). ESHRMS 208,0592(M+H<sup>+</sup> Розраховано 208,0585). Анал. Розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>3</sub>: C, 46,39; H, 3,89; N, 6,76. Встановлено: C, 46,61; H, 3,79; Cl, 6,71.

Стадія 3. Одержання 2-аміно-5-трифторметоксибензальдегіду 2-аміно-5-трифторметоксибензильовий спирт, отриманий на стадії 2(9,7г, 47ммоль), і оксид марганцю(IV)(21г, 240ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником у хлороформі(200мл) протягом години. Давали масі остудитися і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, одержували масло, що тужавіло, бурштинового кольору(8,2г). Це масло переганяли в двофазовому апараті при температурі 50°C під тиском 0,1 мм і одержували тверду речовину жовтого кольору(7,2г). Після перекристалізації з гексану одержували необхідний 2-аміно-5-трифторметоксибензальдегід у вигляді жовтих кристалів(4,4г, вихід 46%) із т.пл. 42-44°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 9,81(s, 1H), 7,36(s, 1H), 7,20(d, 1H, J=9,0Гц), 6,64(d, 1H, J=9,0Гц). EIHRMS m/z 205,0328(M<sup>+</sup>, Розраховано 205,0350).

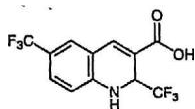
Стадія 4. Одержання етил-1,2-дигідро-6-трифторметокси-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилату

2-аміно-5-трифторметоксибензальдегід, отриманий на стадії 3(5,3г, 26ммоль), безводний карбонат калію(6,9г, 50ммоль) і етил-4,4,4-трифторкротонат(7,7мл, 50ммоль) у безводному диметилформаміді(50мл) нагрівали при 90°C протягом 6 годин. Давали масі остудитися до температури помешкання і розподіляли її між етилацетатом(200мл) і водою(200мл). Водний шар екстрагували додатково кількістю етилацетату(100мл). Об'єднані екстракти промивали розсолом(200мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи масло(9,6г). Це масло очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату з гексаном(1:1). Фракції, що містять цільовий продукт, з'єднували, концентрували у вакуумі і перекристалізовували залишок із суміші гексану з етилацетатом, одержуючи етил-1,2-дигідро-6-трифторметокси-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилат у вигляді твердої речовини жовтого кольору(4,05г, вихід 32%); т.пл. 123-125°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,65(s, 1H), 7,02(m, 2H), 6,60(m, 1H), 5,10(m, 1H), 4,60(br s, 1H), 4,28(m, 2H), 1,32(t, 3H, J=7,0Гц). ESHRMS

356,0698(M-H, Розраховано 356,0721). Анал. Розраховано для  $C_{14}H_{11}NO_3F_6$ : C, 47,34; H, 3,12; N, 3,94. Встановлено: C, 47,37; H, 3,04; N, 3,93.

Стадія 5. Одержання 1,2-дигідро-6-трифторметокси-2-трифторметил-3-хінолінкарбонової кислоти  
Етил-1,2-дигідро-6-трифторметокси- 2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилат, отриманий на стадії 4(880мг, 2,5ммоль), і 2,5N водний розчин гідроксиду натрію(2мл) змішували з метанолом(15мл) і водою(15мл). Розчин нагрівали на паровій бані протягом 2 годин. Давали реакційної суміші охолонути до температури помешкання й екстрагували діетиловим ефіром(50мл). Водний шар підкислювали 3N хлористоводневою кислотою до pH=1 і екстрагували етилацетатом(2 рази по 50мл). Об'єднані розчини в етилацетаті сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи масло. Це масло кристалізували з холодної суміші хлористого метилену з гексаном і одержували 1,2-дигідро-6-трифторметокси-2-трифторметил-3-хінолінкарбонову кислоту у вигляді голчастих кристалів жовтого кольору(0,727г, вихід 89%); т.пл. 127,7-128,9°C.  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3/300MHz$ ) 7,80(s, 1H), 7,05(m, 2H), 6,62(d, 1H, J=8,0Гц) 5,13(m, 1H), 4,62(br s, 1H). ESHRMS m/z 326,0252(M-H, Розраховано 326,0252). Анал. Розраховано для  $C_{12}H_7NO_3F_6$ : C, 44,05; H, 2,16; N, 4,28. Встановлено: C, 43,89; H, 2,04; N, 4,24.

Приклад 163



6-трифторметил-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота

Стадія 1. Одержання N-(4-трифторметилфеніл)-2,2-диметилпропанаміду Суміш хлористого метилену(200мл), 4-амінобензотрифториду(32,0г, 199ммоль) і триетиламіну(40г, 396ммоль) охолоджували до 0°C в атмосфері сухого азоту. Додавали по краплях триметилацетилхлорид(32,9г, 273ммоль) протягом 2 годин, підтримуючи температуру маси нижче 10°C. Після додавання давали масі нагрітися до температури помешкання протягом 2 годин. Промивали реакційну масу водою(2 рази по 200мл) і насиченим розчином хлористого амонію(2 рази по 200мл), сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Видаляли розчинник у вакуумі й одержували N-(4-трифтор-метилфеніл)-2,2-диметилпропанамід у вигляді твердої речовини білого кольору(48,0г, вихід 98%); Т.пл. 157-159°C.  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3/300MHz$ ) 7,61(ab, 4H, J=8,7,  $\Delta\nu=28,6$ Гц), 7,47(br s, 1H), 1,33(s, 9H). ESHRMS m/z 246,1123(M+H<sup>+</sup> Розраховано 246,1106). Анал. Розраховано для  $C_{12}H_{14}F_3NO$ : C, 58,77; H, 5,75; N, 5,71. Встановлено: C, 58,28; H, 5,79; N, 5,65.

Стадія 2. Одержання N-[2-форміл-4-(трифторметил)феніл]-2,2-диметил-пропанаміду

У тригорлу круглодонну колбу місткістю 1 л, обладнану краплинною лішкою з пристосуванням для урівнювання тиску, магнітною мішалкою й пристроєм контролю температури, завантажували N-(4-трифтор-метилфеніл)-2,2-диметилпропанамід(10,13г, 41,4ммоль) і безводний тетрагідрофуран(150мл). Реакційну масу охолоджували до -78°C в атмосфері азоту і повільно додавали n-бутиллітій(50мл, 2,5M розчин у гексані, 124ммоль) протягом півгодини таким чином, щоб температура маси не перевищила -65°C. Витримували масу при -78°C протягом години, потім при 0°C протягом двох годин, після чого знову охолоджували її до -78°C. Додавали надлишок N,N-диметилформаміду(100мл, 1,37моль). Нагрівали масу до температури помешкання і перемішували протягом 2 годин. Додавали до маси 1N хлористоводневу кислоту до досягнення pH=1. Промивали реакційну суміш водою(2 рази по 200мл) і насиченим розчином хлористого амонію(2 рази по 200мл), сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи твердий продукт жовтого кольору. Цей продукт очищали флеш-хроматографією(силікагель, елюент - суміш етилацетату з гексаном, 10%:90%) і після концентрування відповідних фракцій одержували N-[2-форміл-4-(трифторметил)феніл]-2,2-диметилпропанамід у вигляді твердої речовини(7,36г, вихід 65%) із т.пл. 69-73°C.  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3/300MHz$ ) 11,5(br s, 1H), 9,99(s, 1H), 8,67(d, 1H, J=8,8Гц), 7,97(d, 1H J=1,6Гц), 7,83(m, 1H), 1,37(s, 9H). ESHRMS m/z 274,1060(M+H<sup>+</sup>, Розраховано 274,1055). Анал. Розраховано для  $C_{13}H_{14}F_3NO_2$ : C, 57,14; H, 5,16; N, 5,13. Встановлено: C, 57,15; H, 5,43; Cl, 5,01.

Стадія 3. Одержання етил-6-трифторметил-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилату

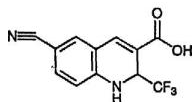
До суспензії N-[2-форміл-4-(трифторметил)феніл]-2,2-диметилпропанаміду, отриманого на стадії 2(921мг, 3,7ммоль), і гідриду літію(115мг, 14,5ммоль) у диметилсульфоксиді 10мл додавали етил-4,4,4-трифторкротонат(2,83г, 16,8ммоль) і нагрівали масу при 30°C на протязі 4 годин. Додавали етилацетат(50мл), промивали масу водою(2 рази по 30мл) і насиченим розчином хлористого амонію(2 рази по 30мл), сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі й одержували твердий продукт жовтого кольору. Цей продукт очищали флеш-хроматографією(силікагель, елюент - суміш етилацетату з гексаном, 1:9) і після концентрування відповідних фракцій одержували етил-6-трифторметил-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилат у вигляді твердої речовини жовтого кольору(65 мг, вихід 5%) із т.пл. 138-139°C.  $^1H$  ЯМР( $CDCl_3/300MHz$ ) 7,67(s, 1H), 7,26(s, 1H), 7,04(d, 1H, J=6,6Гц), 6,62(m, 1H), 5,14(m, 1H), 4,60(brs, 1H), 4,32(m, 2H), 1,35(t, 3H, J=7,0Гц). ESHRMS m/z 338,0592(M-H Розраховано 338,0616). Анал. Розраховано для  $C_{13}H_{11}F_3NO_2$ : C, 49,57; H, 3,27; N, 4,13. Встановлено: C, 49,23; H, 2,81; N, 3,93.

Стадія 4. Одержання 6-трифторметил-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонової кислоти

Етил-6-трифторметил-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолін карбоксилат, отриманий на стадії 3(45мг, 0,13ммоль), суспендували в суміші метанолу, тетрагідрофурану і води(10мл, 7:2:1). Додавали гідроксид літію(24мг, 0,52ммоль) і обережно нагрівали суміш із зворотним холодильником протягом 2 годин.

Реакційну суміш охолоджували до температури помешкання і додавали 1N хлористоводневу кислоту до pH=1. Органічні розчинники видаляли у вакуумі й одержували суспензію сирого продукту жовтого кольору. Додавали діетиловий ефір(20мл) і промивали розчин водою(2 рази по 20мл) і насиченим розчином хлористого амонію(2 рази по 20мл), сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі й одержували 6-трифторметил-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонову кислоту у вигляді твердої речовини жовтого кольору(0,041г, 0,132ммоль, вихід 99%); т.пл. 150-156°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,78(s, 1H), 7,48(s, 1H), 7,40(m, 1H), 6,81(m, 1H), 5,17(m, 1H). ESHRMS m/z 310,0307(M-H, Розраховано 310,0303).

Приклад 164



6-ціан-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота

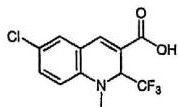
Стадія 1. Одержання етил-6-ціан-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилату

3 N,N-диметилформаміду(5мл) видаляли газу, продуваючи азотом протягом 30 хвилин у тригорлій круглодонній колбі, обладнаній зворотним холодильником, пристроєм контролю температури, пристосуванням для продування азотом і нагрівальним кожухом. Додавали в колбу етил-6-йод-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилат(див. Приклад 160 стадія 1)(0,522г, 1,32ммоль) і ціанід цинку(0,102г, 0,792ммоль) і інтенсивно перемішували протягом 10 хвилин. Додавали до маси тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0)(0,068г, 0,53ммоль) і обережно нагрівали суміш при 80°C протягом 2 годин в атмосфері азоту. Додавали етилацетат(20мл) і екстрагували суміш 2N водним розчином гідроксиду амонію(2 рази по 10мл), водою(2 рази по 10мл) і насиченим розчином хлористого амонію(2 рази по 10мл), сушили над сульфатом натрію і видаляли розчинник у вакуумі, одержуючи твердий продукт жовтого кольору. Цей продукт очищали флеш-хроматографією(силікагель, елюент — суміш етилацетату з гексаном, 3:1) і після концентрування відповідних фракцій одержували етил-6-ціан-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилат у вигляді твердої речовини жовтого кольору(188мг, вихід 48%) із т.пл. 211-212°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CDCl}_3/300\text{МГц}$ ) 7,68(s, 1H), 7,43(m, 2H), 6,69(d, 1H, J=8,3Гц), 5,22(m, 1H), 4,98(br s, 1H), 1,30(t, 2H), 1,36(t, 3H, J=7,1Гц). EIHRMS m/z 314,1147(M+NH $_4^+$ , Розраховано 314,1116). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 56,76; H, 3,74; N, 9,46. Встановлено: C, 56,44; H, 4,03; N, 9,29.

Стадія 2. Одержання 6-ціан-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонової кислоти

До суспензії етил-6-ціан-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилату, отриманого на стадії 2(140мг, 0,45ммоль), у суміші метанолу, тетрагідрофурану і води(10мл, 7:2:1), додавали гідроксид літію(76 мг, 0,91ммоль) і обережно нагрівали суміш із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури помешкання і додавали 1N хлористоводневу кислоту до pH=1. Органічні розчинники видаляли у вакуумі й одержували суспензію сирого продукту жовтого кольору. Додавали діетиловий ефір(20мл) і промивали розчин водою(2 рази по 20мл) і насиченим розчином сульфату амонію(2 рази по 20мл), сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі й одержували 6-ціан-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонову кислоту у вигляді твердої речовини жовтого кольору(116 мг, вихід 95%); т.пл. 238-240°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,75(s, 1H), 7,56(m, 1H), 7,43(m, 1H), 6,79(d, 1H, J=8,5Гц) 5,19(q, 1H, J=7,1Гц). EIHRMS m/z 267,0405(M-H, Розраховано 267,0381). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 53,74; H, 2,63; N, 10,45. Встановлено: C, 53,99; H, 2,89; N, 10,19.

Приклад 165



6-хлор-1,2-дигідро-1-метил-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота

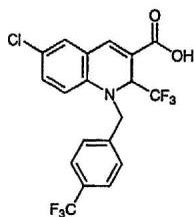
Стадія 1. Одержання етил-6-хлор-1,2-дигідро-1-метил-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилату

Етил-6-хлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилат, отриманий, як описано в Прикладі 157, стадія 2(1,28г, 4,21ммоль), йодистий тетрабутиламоній(0,36г, 0,92ммоль) і водний розчин гідроксиду натрію(50%-ний, 2мл) інтенсивно перемішували в хлористому метилені(40мл) До темно-жовтогарячої суміші додавали протягом 2 годин за допомогою шприца диметилсульфат(2,12г, 16,84ммоль). Потім додавали гексан(5мл) і промивали розчин водою(2 рази по 20мл) і насиченим розчином хлористого амонію(2 рази по 20мл), сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи сирий складний ефір у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Цей продукт очищали флеш-хроматографією(силікагель, 50г, елюент - суміш етилацетату з гексаном, 1:19) і після концентрування відповідних фракцій одержували етил-6-хлор-1,2-дигідро-1-метил-2-трифторметил-3-хінолінкарбоксилат(1,2г, вихід 90%) із т.пл. 118-120°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,71(s, 1H), 7,30-7,26(1H 2H), 6,77-6,74(1H 1H), 5,12(q, 1H J=6,8Гц), 4,44-4,22(m, 2H), 3,18(s, 3H), 1,35(t, 3H, J=7,0Гц). EIHRMS m/z 320,0701(M-H, Розраховано 320,0665). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Cl}$ : C, 52,60; H, 4,10; N, 4,38. Встановлено: C, 52,57; H, 4,14; N, 4,32.

Стадія 2. Одержання 6-хлор-1,2-дигідро-1-метил-2-трифторметил-3-хінолінкарбонової кислоти

Етил-6-хлор-1,2-дигідро-1-метил-2-трифторметил-3-хінолін-карбоксилат(1,21г, 3,78ммоль) суспендували в суміші метанолу, тетрагідрофурану і води(20мл, 7:2:1). Додавали гідроксид літію(0,262г, 6,24ммоль) і обережно нагрівали суміш із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури помешкання і додавали 1N хлористоводневу кислоту до pH=1. Органічні розчинники видаляли у вакуумі й одержували суспензію сирого продукту жовтого кольору. Додавали діетиловий ефір(20мл) і промивали розчин водою(2 рази по 20мл) і насиченим розчином хлористого амонію(2 рази по 20мл), сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі й одержували 6-хлор-1,2-дигідро-1-метил-2-трифторметил-3-хінолінкарбонову кислоту у вигляді твердої речовини жовтого кольору(1,08г, вихід 98%); т.пл. 208-209°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CD<sub>3</sub>OD/300МГц) 7,69(d, 1H, J=2,5Гц), 7,287,24(m, 2H), 6,73(dd, 1H, J=9,5, 2,5Гц), 5,13(q, 1H, J=7,0Гц), 3,16(s, 3H). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Cl: C, 49,42; H, 3,11; N, 4,80; Cl, 12,16. Встановлено: C, 49,88; H, 3,29; N, 4,59; Cl, 12,42.

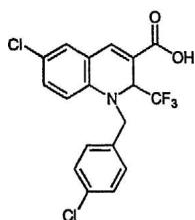
Приклад 166



6-хлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-1-[[4-(трифторметил)феніл]метил]-3-хінолінкарбонова кислота

Це похідне 1,2-дигідро-3-хінолінкарбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 165. Т.пл. отриманого продукту 229-231°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CD<sub>3</sub>OD/300МГц) 7,77(s, 1H), 7,58(d, 2H, J=8,0Гц), 7,39(d, 2H, J=8,0Гц), 7,30(d, 1H, J=2,4Гц), 7,13(dd, 1H, J=8,9Гц, 2,4Гц), 6,75(d, 1H, J=8,9Гц), 5,27(q, 1H, J=7,0Гц), 4,90(ab, 2H, J= 16,7Гц, Δν=95,2Гц). EИHRMS m/z 434,0401(Розраховано для M-H 434,0383). Анал. Розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>Cl: C, 52,13; H, 3,22; N, 3,22. Встановлено: C, 52,36; H, 2,91; N, 3,21.

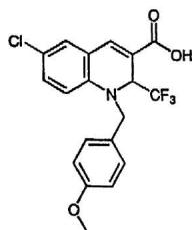
Приклад 167



6-хлор-1-[(4-хлорфеніл)метил]-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота

Це похідне 1,2-дигідро-3-хінолінкарбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 165. Т.пл. отриманого продукту 250-253°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CD<sub>3</sub>OD/300МГц) 7,74(s, 1H), 7,32-7,13(m, 6H), 6,76(d, 1H, J=8,7Гц), 5,22(q, 1H, J=7,0Гц), 4,81(ab, 2H, J= 16,3Гц, Δν=54,7Гц). ESHRMS 400,0105(M-H, Розраховано 400,0119).

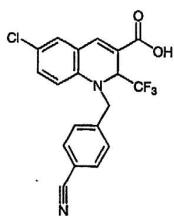
Приклад 168



6-хлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-1-[[4-(метокси)феніл]метил]-3-хінолінкарбонова кислота

Це похідне 1,2-дигідро-3-хінолінкарбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 165. Т.пл. отриманого продукту 196-197°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CD<sub>3</sub>OD/300МГц) 7,71(s, 1H), 7,27-7,26(m, 1H), 7,18-7,12(m, 3H), 6,85-6,81(m, 3H), 5,16(q, 1H, J=7,1Гц), 4,69(ab, 2H, J=15,3Гц, Δν=111,8Гц), 3,73(s, 3H). ESHRMS m/z 396,0625(M-H, Розраховано 396,0614). Анал. Розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Cl: C, 52,13; H, 3,22; N, 3,22. Встановлено: C, 52,36; H, 2,91; N, 3,21.

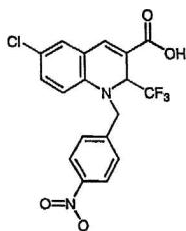
Приклад 169



6-хлор-1-[(4-ціанфеніл)метил]-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота

Це похідне 1,2-дигідро-3-хінолінкарбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 165. Т.пл. отриманого продукту 258-260°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,78(s, 1H), 7,66(d, 2H, J=8,2Гц), 7,41(d, 2H, J=8,2Гц), 7,33(d, 1H J=2,7Гц), 7,15(dd, 1H J=8,7Гц, 2,7Гц), 6,71(d, 1H J=8,7Гц), 5,31(q, 1H, J=7,0Гц), 4,94(ab. 2H, J=17,1Гц,  $\Delta\nu=91,8\text{Гц}$ ). ESHRMS m/z 391,0443(M-H, Розраховано 391,0461). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Cl}$  + 0,53%  $\text{H}_2\text{O}$ : C, 57,79; H, 3,55; N, 7,09. Встановлено: C, 57,26; H, 3,17; N, 6,78.

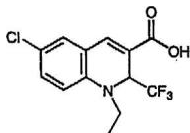
Приклад 170



6-хлор-1,2-дигідро-1-[(4-нітрофеніл)метил]-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота

Це похідне 1,2-дигідро-3-хінолінкарбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 165. Т.пл. отриманого продукту 225-228°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}-3\% \text{ TFA}/300\text{МГц}$ ) 8,14(d, 2H, J=8,8Гц), 7,77(s, 1H), 7,42(d, 2H, J=8,8Гц), 7,29(d, 1H, J=2,4Гц), 7,11(dd, 1H, J=8,9, 2,4Гц), 6,67(d, 1H, J=8,9Гц), 5,27(q, 1H, J=6,8Гц), 4,93(ab. 2H, J=17,2Гц,  $\Delta\nu=95,0\text{Гц}$ ). ESHRMS m/z 411,0327(M-H, Розраховано 411,0359).

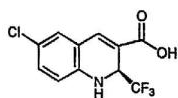
Приклад 171



6-хлор-1,2-дигідро-1-етил-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота

Це похідне 1,2-дигідро-3-хінолінкарбонової кислоти одержували за методикою, аналогічною описаній в Прикладі 165. Т.пл. отриманого продукту 201-202°C.  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{CD}_3\text{OD}/300\text{МГц}$ ) 7,67(s, 1H), 7,25-7,22(m, 2H), 6,86(d, 1H, J=8,7Гц), 5,21(q, 1H, J=7,0Гц), 3,81-3,71(m, 1H), 3,47-3,39(m, 1H), 1,20(t, 3H, J=7,2Гц). ESHRMS m/z 304,0360(M-H, Розраховано 304,0352).

Приклад 172



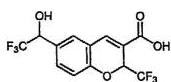
(S)-6-хлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонова кислота

До розчину 6-хлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонової кислоти, отриманої, як описано в Прикладі 157(6,75г, 24,3ммоль), в етилацетаті(25мл), додавали (S)-(-)- $\alpha$ -метилбензиламін(1,50г, 12,2ммоль). До отриманого розчину додавали при перемішуванні гексан(50мл). Припиняли перемішування і лишали реакційну суміш стояти на 16 годин при температурі помешкання; у цей час утворювалися кристали жовтого кольору. Ці кристали збирали і промивали сумішшю етилацетату з гексаном(100мл, 1:2). Отриману тверду речовину жовтого кольору(932 мг) розчиняли в етилацетаті(20мл) і екстрагували 1N хлористоводневою кислотою(3 рази по 10мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і видаляли розчинник при зниженому тиску. Одержували (S)-6-хлор-1,2-дигідро-2-трифторметил-3-хінолінкарбонову кислоту у вигляді твердої речовини жовтого кольору(648мг, вихід 10%); т.пл. 173-176°C.  $^1\text{H}$  ЯМР(ацетон- $d_6/300\text{МГц}$ ) 7,80(s, 1H), 7,35(d, 1H J=2,2Гц), 7,18(d, 1H, J=8,0, J=2,2Гц), 6,86(d, 1H, J=8,0Гц), 6,60(br s, 1H), 5,20(m, 1H). Анал. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_2\text{F}_3\text{Cl}$ : C, 47,40; H, 2,54; N, 5,40. Встановлено: C, 47,49; H, 2,60; N, 4,98.

Оптична чистота сполуки, відповідно до визначення, перевищувала 90%. Визначення оптичної чистоти виконували методом високоефективної рідинної хроматографії за методикою, описаною в Прикладі 66.



## Приклад 173



### 6-(2,2,2-трифтор-1-гідроксіетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонова кислота

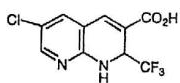
Стадія 1. Одержання етил-6-(1-гідрокси-2,2,2-трифторетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбоксилат

Альдегід, отриманий, як описано в Прикладі 75, стадія 1(0,89г, 3,0ммоль), охолоджували до 0°C і додавали до нього 0,5М розчин триметил(трифторметил)силану(8,4мл, 4,2ммоль) і 4 краплі 1,0М розчину фтористого тетрабутиламонію. Давали реакційній масі нагрітися до температури помешкання і перемішували протягом 21,1 години. Гасили реакцію додаванням 3N хлористоводневої кислоти, екстрагували масу етилацетатом, промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи коричневе масло(1,02г). Це масло очищали флеш-хроматографією на силікагелі(елюент - 10% розчин етилацетату в гексані) і одержували коричневе масло(0,77г, вихід 58%). <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,72(d, 1H J=3,4Гц), 7,34(m, 2H), 6,99(d, 1H J=8,5Гц), 5,71(q, 1H, J=6,8Гц), 4,83(q, 1H, J=6,4Гц), 4,33(m, 2H), 1,35(t, 3H, J=7,1Гц), 0,11(s, 9H). FABLRMS m/z 443(M+H).

Стадія 2. Одержання 6-(1-гідрокси-2,2,2-трифторетил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопіран-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 1(0,15г, 0,34ммоль), розчиняли в тетрагідрофурані(2мл) і етанолі(2мл), обробляли 2,5N розчином гідроксиду натрію(1мл, 2,5ммоль) і перемішували при температурі помешкання протягом 18,6 години. Концентрували реакційну суміш у вакуумі, підкисляли 3N хлористоводневою кислотою, екстрагували етилацетатом, промивали 3N хлористоводневою кислотою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи масло жовтого кольору, що перекристалізовували із суміші етилацетату з гексаном і одержували тверду речовину білого кольору(0,03г, вихід 25%). Т.пл. 114-120°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,94(s, 1H), 7,65(s, 1H), 7,60(dd, 1H, J=8,2Гц, 2,0Гц), 7,11(d, 1H, J=8,3Гц), 5,87(q, 1H, J=7,0Гц), 5,24(q, 1H, J=7,0Гц). FABLRMS m/z 341(M-H). ESHRMS m/z 341,0241(M-H, Розраховано 341,0249).

## Приклад 174



### 6-хлор-2-трифторметил-1,2-дигідро[1,8]нафтиридин-3-карбонова кислота

Стадія 1. Одержання N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропанаміду До 2-аміно-5-хлорпіридину (фірми Aldrich)(10,0г, 0,078ммоль) і триетиламініу(12мл, 0,086ммоль) у хлористому метилені(200мл) додавали по краплях при температурі 0°C триметилацетилхлорид(10,60мл, 0,09ммоль) у хлористому метилені(15мл). Давали реакційній суміші нагріватися до температури помешкання при перемішуванні протягом ночі. Отриману суміш промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Концентрували фільтрат у вакуумі, одержуючи безбарвне масло(19,2г). Це масло розчиняли в гексані й охолоджували, викликаючи осадження твердого продукту. Продукт відокремлювали фільтруванням і одержували амід у вигляді твердої речовини білого кольору(14,96г, вихід 90%); Т.пл. 51,4-53,4°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 8,25-8,15(m, 2H), 8,00(br s, 1H), 7,68-7,60(m, 1H), 1,28(s, 9H). Анал. Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OCl: C, 56,47; H, 6,16; N, 13,17. Встановлено: C, 56,72; H, 6,34; N, 12,88.

Стадія 2. Одержання N-(5-хлор-3-формілпіридин-2-іл)-2,2-диметилпропанаміду

До охолодженого до -78°C розчину аміду, отриманого на стадії 1(5,0г, 0,024ммоль), у тетрагідрофурані(100мл) додавали по краплях при перемішуванні трет-бутиллітії(1,7М розчин у пентані, 32,4мл, 0,055ммоль). Потім протягом 3 годин додавали по краплях при -78°C диметилформамід(2,3мл, 0,03ммоль) і давали суміші нагрітися до температури помешкання. Припиняли реакцію додаванням крижаної води(200мл) і екстрагували масу етилацетатом. Отриману органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі до обсягу 20мл. У осад випадав тверда речовина білого кольору, котру відокремлювали фільтруванням і одержували формульований продукт(3,24г, вихід 56%); т.пл. 168,7-170,8°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 10,60(br s, 1H), 9,88(s, 1H), 8,57(s, 1H), 8,00(s, 1H), 1,28(s, 9H). Анал. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl: C, 54,89; H, 5,44; N, 11,64. Встановлено: C, 54,87; H, 5,42; N, 11,40.

Стадія 3. Одержання 2-аміно-5-хлор-3-формілпіридину

Продукт, отриманий на стадії 2(2,7г, 11ммоль), і 3N хлористоводневу кислоту(50мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Давали реакційній масі остудитися до температури помешкання і концентрували у вакуумі, одержуючи твердий продукт ясно-жовтого кольору(2,1г). Ця речовина розподіляли між етилацетатом і 2,5N розчином гідроксиду натрію. Етилацетатний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи твердий продукт(1,7г). Цей продукт перекристалізовували з етилацетату й одержували необхідний заміщений піридин у вигляді голчастих кристалів жовтого кольору(1,2г, вихід 68%); т.пл. 176,1-177,3°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 9,80(s, 1H), 8,21(s, 1H), 7,75(s, 1H), 6,75(br s, 2H). Анал. Розраховано для C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>OCl: C, 46,03; H, 3,22; N, 17,89. Встановлено: C, 45,90; H, 3,24; N, 17,80.

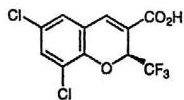
Стадія 4. Одержання етил-6-хлор-2-трифторметил-1,2-дигідро[1,8]-нафтиридин-3-карбоксилату

Заміщений пиридин, отриманий на стадії 3(1,7г, 11ммоль), безводний карбонат калію(3,0г, 22ммоль) і етил-4,4,4-трифторкротонат(3,3мл, 22ммоль) змішували з безводним диметилформамідом(20мл) і нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Давали реакційній масі остигнутися до температури помешкання і розподіляли її між етилацетатом(100мл) і водою(100мл). Водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату(100мл). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом(100мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи воскоподібну масу бурштинового кольору. Цей продукт розтирали з діетиловим ефіром і одержували необхідний складний ефір у вигляді твердої речовини жовтого кольору(613мг, вихід 18%). Невелику кількість продукту перекристалізовували з етилацетату для одержання зразка для аналізу. Т.пл. 180,1-181,9°C. <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>/300МГц) 7,99(s, 1H), 7,61(s, 1H), 7,39(s, 1H), 6,00(br s, 1H), 5,33-5,20(m, 1H), 4,40-4,23(m, 2H), 1,40-1,30(m, 3H). Анал. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Cl: C, 47,00; H, 3,29; N, 9,13. Встановлено: C, 46,83; H, 3,03; Cl, 9,18.

Стадія 5. Одержання 6-хлор-2-трифторметил-1,2-дигідро[1,8]-нафтиридин-3-карбонової кислоти

Складний ефір, отриманий на стадії 4(1,3г, 4,4ммоль), і 2,5N розчин гідроксиду натрію(3,5мл, 9ммоль) змішували з тетрагідрофураном(25мл), метанолом(10мл) і водою(25мл). Суміш нагрівали при 50°C протягом 4 годин, давали остигнутися до температури помешкання і концентрували у вакуумі для видалення тетрагідрофрану і метанолу. Водний розчин, що залишився, промивали діетиловим ефіром(2 рази по 100мл). Водну фазу підкисляли 3N хлористоводневою кислотою, при цьому в осад випадала тверда речовина жовтого кольору(1,1г). Цей продукт розтирали із сумішшю ацетону й етанолу і після фільтрування з відсмоктуванням одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді твердої речовини жовтого кольору(276 мг, вихід 23%). Т.пл. 287,4-288,4°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 11,50(br s, 1H), 8,03(s, 1H), 7,83(s, 1H), 7,75(s, 1H), 7,28(br s, 1H), 5,42-5,30(m, 1H). Анал. Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Cl: C, 43,11; H, 2,17; N, 10,05. Встановлено: C, 42,88; H, 2,03; N, 10,06.

Приклад 175



(S)-6,8-дихлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонова кислота

6,8-дихлор-2-трифторметил-2H-1-бензопіран-3-карбонову кислоту, отриману, як описано в Прикладі 32(300г, 1,04ммоль), змішували з етилацетатом(750мл). Перемішували суміш протягом 5 хвилин, нагрівали до 70°C і витримували 5 хвилин при цій температурі. Охолоджували отриманий розчин до 50°C і додавали(S)-(-)-α-метилбензиламін(58г, 0,48ммоль). Додавали гептан(1880мл) і перемішували масу протягом півгодини, потім перемішування припиняли. Давали масі остигнутися до 22°C і лишали стояти на 8 годин. У цей час кристалізувалася сіль, котру відокремлювали фільтруванням із відсмоктуванням. Промивали твердий продукт сумішшю етилацетату з гептаном(1:3, 2 рази по 50мл). Сушили продукт при 40°C у вакуумі(20 мм) протягом 24 годин і одержували сіль(35г, вихід 16%).

Трьохшийкову круглодонну колбу місткістю 2л продували азотом і завантажували до неї деіонізовану воду(750мл) і сіль, отриману, як описано вище(103г, 0,24ммоль). До отриманої суспензії додавали по краплях при інтенсивному перемішуванні концентровану хлористоводневу кислоту(37мл) протягом 0,5 години при температурі нижче 20°C, при цьому в осад випадала вільна карбонова кислота. Після перемішування протягом 2 годин суспензію фільтрували з відсмоктуванням і промивали осад на фільтрі деіонізованою водою(5 разів по 50мл до нейтральної реакції промивної води). Продукт сушили при 40°C у вакуумі(20мм) протягом 12 годин і одержували сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді твердої речовини(74г, вихід 100%); т.пл. 166,0-168,4°C. <sup>1</sup>H ЯМР(ацетон-d<sub>6</sub>/300МГц) 7,94(s, 1H), 7,60(s, 2H), 6,04(q, 1H J=6,8Гц). ESHRMS 310,9489(M-H, Розраховано 310,9450).

Оптична чистота сполуки, відповідно до визначення, перевищувала 90%. Визначення оптичної чистоти виконували за методикою, описаною в Прикладі 66.

Біологічна оцінка

Проба на карагеновий набряк подушечок кінцівок у пацюків

Проби на карагеновий набряк кінцівок були проведені з використанням матеріалів, реагентів і методик, в основному збіжних з описаними в роботі Вінтера й ін. [Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol Med. III, 544(1962)]. Самців пацюків лінії "Спраг-Доулі"(Sprague-Dawley) підбирали так, щоб середні значення маси тіла в кожній групі були якнайближчі друг до друга. Пацюків фіксували з вільним доступом до води на період не менше 16 годин перед випробуванням. Пацюкам вводили перорально випробувані сполуки(1мл) у вигляді суспензії в носії, що містить 0,5% метилцелюлози і 0,025% поверхнево-активної речовини, або один носій(без випробуваних сполук). Через 1 годину вводили шляхом ін'єкції під шкіру підшви 0,1мл 1% розчину карагену в стерильному 0,9%-ному сольовому розчині і вимірювали обсяг кінцівки, що ін'єкціювалася за допомогою плетізмометра, що переміщується, з'єданого з перетворювачем тиску і цифровим індикатором. Обсяг кінцівки знову вимірювали через три години після введення карагену. Середній показник набрякості кінцівки у тварин, що одержали лікарський засіб, порівнювали з аналогічним показником у тварин, що одержали плацебо, і визначали ступінь інгібування набряку у відсотках [див. Оттернесс і Блівен, "Лабораторні моделі для випробувань нестероїдних протизапальних засобів" у сб. "Нестероїдні протизапальні засоби"(Otterness and Bliven, Laboratory Models for Testing NSAIDs, in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, J. Lombardino, ed. 1985)]. Відсоток інгібування показує ступінь зменшення(виражену у відсотках) обсягу лапи тварини в порівнянні з контрольним показником,

визначену по цій методиці. Дані для деяких сполучень відповідно до даного винаходу подані в таблиці I.

Таблиця I

Приклад	Набряк лап у пацюків, % інгібування(доза біля 30мг/кг маси тіла)	Анальгезія, % інгібування(доза біля 30мг/кг маси тіла)
1	57	58

#### Оцінка активності ЦОГ-1 і ЦОГ-2 in vitro

Сполуки відповідно до даного винаходу виявляють спроможність інгібувати циклооксигеназу-2(ЦОГ-2) in vitro. Активність інгібування ЦОГ-2 сполуками відповідно до даного винаходу, поданими в Прикладах, визначали нижчеописаними методами.

##### а) Готування рекомбінантних бакуловірусів ЦОГ

Рекомбінанти ЦОГ-1 і ЦОГ-2 були приготовлені, як описано Гірсе й ін. [Gierse et al, J. Biochem. 305, 479-84(1995)]. Фрагмент 2,0kb, що містить кодуєчу область, або людської, або пацюкової ЦОГ-1 або ж людської, або пацюкової ЦОГ-2, клонували в позицію BamH1 вектору переносу pVL1393 бакуловіруса(Invitrogen) для генерування векторів переносу ЦОГ-1 і ЦОГ-2 бакуловіруса по способу, аналогічному методиці Д. Р. О'Рейлі й ін. [D. R. O'Reilly et al., Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual, 1992]. Рекомбінантні бакуловіруси ізолювали шляхом трансфекції 4мкг ДНК вектору переносу бакуловіруса в клітини SF9 комах( $2 \times 10^8$ ) разом із 200нг лінеарізованої плазмідної ДНК бакуловіруса кальцій-фосфатним методом. Див. Саммерс і Сміт [M. D. Summers and G. E. Smith, A Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Cell Culture Procedures, Texas Agric. Exp. Station Bull. 1555, 1987]. Рекомбінантні віруси очищали триразовою очисткою на бляшках, і були приготовлені культури вірусів високого титру( $10^7$  -  $10^8$ од/мл)/Для масового готування клітини SF9 комах інфікували у ферментаторах місткістю 10л( $0,5 \times 10^6$ /мл) культурою рекомбінантного бакуловіруса так, щоб кратність інфікування рівнялася 0,1.

Через 72 години клітини центрифугували і гомогенізували осад у середовищі Трис/Сахароза(50мМ: 25%, pH=8,0), що містить 1% 3[(3-холамідопропіл)диметиламоній]-1-пропансульфоната(ХАПС). Гомогенізовану масу центрифугували при 10000g протягом 30 хвилин, і отриману надосадову рідину до випробувань на активність ЦОГ зберігали при температурі -80°C.

##### б) Проба на активність ЦОГ-1 і ЦОГ-2

Активність ЦОГ визначали як кількість утвореної PGE<sub>2</sub>, віднесену до 1мкг протеїну і до одиниці часу. Для визначення простагландину, що утворювався, використовували твердофазний імуоферментний аналіз(ELISA). Солюбілізовані ХАПС клітинні мембрани комах, що містять відповідний фермент ЦОГ, інкубували в калій-фосфатному буфері(50мМ, pH=8,0), що містить епінефрин, фенол і гем, із добавкою арахідонової кислоти(10мкМ). Перед додаванням арахідонової кислоти сполуки попередньо інкубували з ферментом протягом 10 - 20 хвилин. Взаємодія арахідонової кислоти з ферментом припиняли після 10 хвилин витримки при 37°C шляхом переносу 40мкл реакційної суміші при температурі помешкання в 160мкл буфера ELISA і 25мкМ індометацину. Кількість створеного PGE<sub>2</sub> вимірювали за стандартною методикою ELISA(фірма Cayman Chemical). Результати експериментів подані в Таблиці II.

##### с) Експрес-проба на активність ЦОГ-1 і ЦОГ-2

Активність ЦОГ визначали як кількість утвореної PGE<sub>2</sub>, віднесену до 1мкг протеїну і до одиниці часу. Для визначення утвореного простагландину використовували метод ELISA. Солюбілізовані ХАПС клітинні мембрани комах, що містять відповідний фермент ЦОГ, інкубували в калій-фосфатному буфері(0,05М фосфату калію, pH=7,5, 1мкМ гема, 2мкМ фенолу і 300мкМ епінефрину) із добавкою 20мкл 100-мкМ арахідонової кислоти(10мкМ). Перед додаванням арахідонової кислоти сполуки попередньо інкубували з ферментом протягом 10 хвилин при температурі 25°C. Взаємодію арахідонової кислоти з ферментом припиняли після 2 хвилин витримки при 37°C шляхом переносу при температурі помешкання 40мкл реакційної суміші в 160мкл буфера ELISA і 25мкМ індометацину. Кількість утвореної PGE<sub>2</sub> вимірювали за стандартною методикою ELISA(фірма Cayman Chemical). Результати експериментів подані в Таблиці II.

Таблиця II

Приклад	ЦОГ-2* IC <sub>50</sub> , мкМ	ЦОГ-1* IC <sub>50</sub> , мкМ	ЦОГ-2 IC <sub>50</sub> , мкМ	ЦОГ-1 IC <sub>50</sub> , мкМ
1	0,3	45		
2	<0,1	78	<0,1	5
6	<0,1	>100		
7	0,1	16	<0,1	1
8	<0,1	61	<0,1	21
9	<0,1	1,4	<0,1	<0,1
12	7	55		
13	0,3	>100		
14	>100	>100		
15	>0,1	11	133,6	44
16	<0,1	24	1,4	51
18	12	>100		

21	11	3,5		
22	>100	>100		
23	7	>100	24	>100
25	>100	78		
26	>100	20		
27	67	>100		
29	<0,1	>100		
30	<0,1	1,2	16	3,8
31	<0,1	94		
32	0,3	31	0,3	0,7
33	<0,1	5,7	8,2	28
35	2,2	8,9	1,7	11
38	0,2	6,2	25,7	57
39	0,2	45	1,3	>100
40	<0,1	24	74	43
42	<0,1	2,3	<0,1	11
43	99	85		
44	0,3	72	21	>100
45	0,2	47	46	>100
46	0,2	24	74	43
47	1,9	31	1,7	>100
49	24	>100	31	>100
50	79	>100		
52	20	>100		
53	8	13	6	>100
54	19	>100		
55	46	>100	53	>100
56	12	>100	29	>100
57	21	10	21	>100
59	43	>100		
63	1,4	>100		
65	<0,1	1		
66	82	38	<0,1	16,9
61	<0,1	30	<0,1	6,7
81	<0,1	10,5	<0,1	1,6
82	<0,1	16	<0,1	5,6
83	<0,1	9,6	<0,1	1,4
84	0,1	25	<0,1	2,8
88	<0,1	12,4	<0,1	6,4
91	<0,1	23	0,2	36
96	0,2	>100	0,3	100
97	0,2	78	0,1	25
98	2	>100	1,5	19
99	0,2	36	<0,1	23
101	<0,1	18	<0,1	16
103	36	61		
104	<0,1	24	<0,1	8,2
105	0,3	4,5	0,2	0,1
106	0,2	21	<0,1	5,7
114	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
115	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
116	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
120	<0,1	98	<0,1	33
125	<0,1	0,2	<0,1	<0,1
129	0,2	2,6	<0,1	0,3
138	0,3	42,5	<0,1	11,1
152	<0,1	74	<0,1	10
154	0,5	68,5	<0,1	37
155	<0,1	1,6	<0,1	<0,1
156	<0,1	0,8	<0,1	0,1

\* експрес-проба

Даний винахід охоплює також клас фармацевтичних композицій, що містять активну сполуку формули I у поєднанні з одним або декількома нетоксичними, фармацевтично прийнятними носіями і/або розріджувачами, і/або ад'ювантами(у сукупності називаними в даному описі "носіями") і, за бажанням, іншими активними інгредієнтами. Активні сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути введені в організм будь-яким придатним для цієї цілі шляхом, переважно у формі фармацевтичних композицій, адаптованих до конкретних шляхів, і в дозах, ефективних із погляду необхідної лікувальної дії. Активні сполуки і композиції можуть уводитися, наприклад, пероральним, внутрішньосудинним, внутрішньочеревним, підшкірними, внутрішньом'язовими або локальним(місцевим) способами.

Вираз "котерапія"(або "комбінована терапія") стосовно до визначення застосування інгібітору циклооксигенази-2 і іншого фармацевтичного агента охоплює послідовне введення в організм кожного агента в режимі, що забезпечує сприятливий вплив поєднання лікарських засобів, а також практично одночасне сумісне введення цих агентів в організм, наприклад, в одній капсулі, яка містить згадані активні агенти у визначеному співвідношенні, або в окремих капсулах для кожного агента.

Вираз "терапевтично ефективне" призначений для визначення кількості кожного агента, що забезпечує досягнення цілі полегшення тяжкості захворювання або частоти його нападів у процесі лікування кожним агентом окремо при відсутності негативних побічних ефектів, пов'язаних, як правило, з альтернативними засобами лікування.

Для перорального прийому фармацевтична композиція може мати форму, наприклад, таблетки, капсули, суспензії або рідини. Фармацевтичну композицію переважно виготовляють у вигляді одиниці дозування, що містить визначену кількість активного інгредієнта. Прикладами таких одиниць дозування можуть служити пігулки або капсули. Активний інгредієнт можна вводити в організм також шляхом ін'єкції у вигляді композиції, у складі якої можна використовувати як носій, наприклад, сольовий розчин, декстрозу або воду.

Кількість терапевтично активних сполук, введених в організм, і режим дозування для лікування хворобливого стану з використанням сполук і/або композицій відповідно до даного винаходу залежить від безлічі чинників, у тому числі від віку, маси тіла, статі і стану здоров'я пацієнта, тяжкості захворювання, засобу і частоти введення і конкретної застосовуваної сполуки і, таким чином, може варіюватися в широких межах. Фармацевтичні композиції можуть містити активні інгредієнти в кількостях від приблизно 0,1мг до 2000мг, переважно в діапазоні від приблизно 0,5мг до 500мг і найбільше переважно - від приблизно 1мг до 100мг. Підходящими можуть бути добові дози від приблизно 0,01мг/кг до 100мг/кг маси тіла, переважно від приблизно 0,5мг/кг до приблизно 20мг/кг маси тіла і найбільш переважно - від приблизно 0,1мг/кг до 10мг/кг маси тіла. Добову дозу можна вводити в один прийом або в декілька(до чотирьох) прийомів.

У випадках псоріазу й інших шкірних захворювань кращим може виявитися місцеве нанесення препаратів сполук відповідно до даного винаходу на уражену область від двох до чотирьох разів у день.

Для лікування запалень тканин ока й інших зовнішніх тканин, наприклад, слизуватої рота і шкіри, композиції переважно застосовують локально у вигляді мазі або крему, або у вигляді свіч, що містять активні інгредієнти в сумарній кількості, наприклад, від 0,075%(мас.) до 30%(мас), переважно від 0,2%(мас.) до 20%(мас.) і найбільше переважно від 0,4%(мас.) до 15%(мас). У формі мазей активні інгредієнти можна застосовувати в поєднанні або з парафіновою, або з водорозчинною основою. Як альтернатива активні інгредієнти можуть бути введені в крем на основі суспензії типу "масло у воді". При бажанні водна фаза основи крему може містити, наприклад, не менше 30%(мас) багатоатомного спирту, наприклад, пропіл енгліколю, бутан-1,3-діолу, манніту, сорбіту, гліцерину, поліетиленгліколю і їхніх сумішей. Композиція для місцевого застосування може при бажанні містити сполуку, що покращує усмоктування або проникнення активного інгредієнта через шкіру або інші уражені тканини. Прикладами таких інтенсифікаторів усмоктування через шкіру є диметилсульфоксид і його аналоги. Сполуки відповідно до даного винаходу можна вводити в організм також за допомогою пристосувань для введення через шкіру. Місцеве введення переважно здійснювати з застосуванням пластрів і т. п. або типу резервуара з пористою мембраною, або з різноманітними твердими матрицями. У будь-якому випадку активний агент безупинно надходить із резервуара або мікрокапсул через мембрану в проникний для активного агента клей, що знаходиться в контакт з шкірою або слизуватою пацієнта. Якщо активний агент поглинається через шкіру, то забезпечується безупинне і контрольоване надходження його в організм пацієнта. У випадку використання мікрокапсул матеріал оболонки капсул може одночасно діяти як мембрана.

Масляна фаза емульсії відповідно до даного винаходу може бути приготовлена з відомих компонентів відомими способами. Хоча ця фаза може містити тільки емульгатор, вона може містити суміш принаймні одного емульгатора з жиром або маслом, або з обома цими матеріалами. Переважно до складу емульсії вводять гідрофільний емульгатор разом із ліпофільним емульгатором, що діє як стабілізатор. Переважно також уводити до складу масляної фази як жир, так і масло. Емульгатор(емульгатори) спільно зі стабілізатором(стабілізаторами) утворюють так називаний емульсійний віск, а цей віск разом із маслом і жиром утворює так називану емульсійну основу мазі, що утворює дисперсну масляну фазу композицій типу кремів. До емульгаторів і стабілізаторів емульсії, придатних для використання в композиціях відповідно до даного винаходу, відносяться, поряд з іншими матеріалами, твін-60, спан-80, цетостеариловий спирт, міристиловий спирт, моностеарат гліцерину і лаурилсульфат натрію.

Вибір масел і жирів, придатних для композицій, визначається критерієм забезпечення бажаних косметичних властивостей, оскільки активні сполуки дуже погано розчиняються в більшості масел, що придатні для застосування в складі фармацевтичних емульсій. Таким чином, крем повинний являти собою переважно нежирний, не забруднюючий і легко змиваний продукт відповідної консистенції, що запобігає

витікання з тубиків або інших контейнерів. Можуть бути застосовані складні ефіри одно- або двохосновних кислот, що містять алкільні радикали лінійної або розгалуженої будови, наприклад, діізоадипат, ізоцетилстеарат, диефір пропіленгліколю і жирних кислот кокосового масла, ізопропілміристат, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутилстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш складних ефірів розгалуженої будови. Ці речовини можуть бути застосовані індивідуально або в поєднаннях, у залежності від необхідних властивостей. У якості альтернативи можуть бути застосовані високоплавкі ліпіди, наприклад, м'який білий парафін і/або рідкий парафін або інші мінеральні масла.

До композицій, придатних для локального застосування при лікуванні очей відносять також очні краплі, у складі яких активні сполуки розчинені або суспендовані у відповідному носії, зокрема, у розчиннику для активних речовин на водній основі. Активні інгредієнти протизапальної дії присутні в таких композиціях переважно в концентраціях від 0,5%(мас.) до 20%(мас), доцільно від 0,5%(мас.) до 10%(мас), зокрема, приблизно 1,5%(мас).

Для терапевтичних цілей активні сполуки відповідно до даного винаходу звичайно поєднують з одним або декількома ад'ювантами, що підходять для зазначеного шляху введення. Для перорального прийому сполуки можуть бути змішані з лактозою, сахарозою, порошкоподібним крохмалем, складними ефірами целюлози з алканоловими кислотами, складними алкільними ефірами целюлози, тальком, стеариновою кислотою, стеаратом магнію, натрієвими і кальцієвими солями фосфорної і сірчаної кислот, желатином, гумміарабіком, альгінатом натрію, полівінілпіролідом і/або полівініловим спиртом, а потім таблетовані або капсульовані для зручності вжитку. Такі капсули або таблетки можуть містити композицію для тривалого виділення, що можна здійснити, наприклад, шляхом диспергування активної сполуки в гідроксипропілметилцелюлозі. Композиції для парентерального введення можуть бути виконані у формі водних або неводних стерильних ізотонічних розчинів або суспензій для ін'єкцій. Ці розчини і суспензії можуть бути приготовлені зі стерильних порошків або гранул, що містять один або декілька носіїв і розріджувачів, згаданих вище в якості компонентів композицій для перорального вжитку. Сполуки можуть бути розчинені у воді, поліетиленгліколі, пропіленгліколі, етанолі, кукурудзяному маслі, бавовняному маслі, арахісовому маслі, кунжутному маслі, бензиловому спирті, розчинах хлористого натрію і/або різноманітних буферних розчинах. Інші добавки і способи введення в організм широко відомі у фармацевтичній практиці.

Всі джерела, згадані в посиланнях, вважаються включеними до складу опису, як якби вони були тут написані. Документ, що засвідчує пріоритет, як-от USSN 60/044,485, також включений до складу опису посиланням на нього.

Хоча даний винахід описаний стосовно до конкретних варіантів здійснення, подробиці цих варіантів не повинні розглядатися як обмеження.