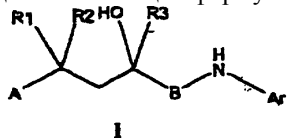


Настоящее изобретение относится к нестероидным соединениям, обладающим высокой гестагенной активностью.

Наряду с большим числом стероидных соединений с гестагенным действием известны также гестагены, не являющиеся стероидами (например, из EP 0253500 B1 и WO 94/01412, ср. J. Med. Chem. 38 (1995), 4878).

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы I



в которой

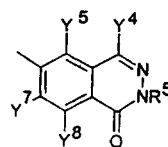
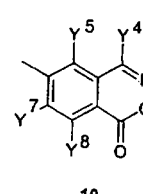
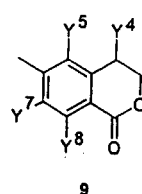
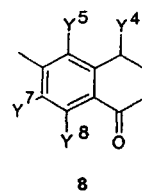
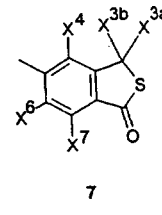
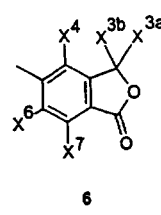
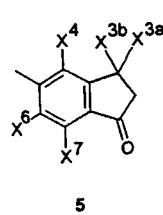
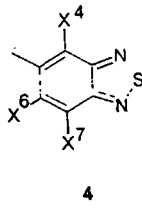
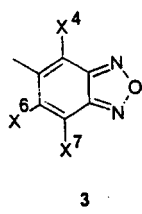
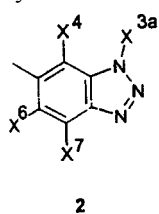
R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными и обозначают атом водорода, C_1 - C_5 алкильную группу или атом галогена, а также вместе с С-атомом цепи образуют кольцо, имеющее в общей сложности 3-7 членов,

R^3 обозначает C_1 - C_5 алкильную группу или частично либо полностью фторированную C_1 - C_5 алкильную группу,

А обозначает моно- либо бициклическое карбоциклическое или гетероциклическое ароматическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими остатками, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_5 алкильных групп, C_2 - C_5 алкенильных групп $-CR^5=CR^6R^7$, где R^5 , R^6 и R^7 являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга обозначают атомы водорода или C_1 - C_5 алкильные группы, гидроксигрупп, гидроксигрупп, которые несут C_1 - C_{10} ацильную группу, C_3 - C_{10} карбалкок-сиалкильную группу, C_2 - C_5 цианалкильную группу, незамещенную либо замещенную C_3 - C_{10} алильную группу, незамещенную либо замещенную C_3 - C_{10} пропаргильную группу, C_2 - C_5 алкоксиалкильную группу, частично либо полностью замещенную атомами фтора C_1 - C_5 алкильную группу, а также выбранными из циано- либо нитрогруппы, C_1 - C_5 алкоксигрупп, C_1 - C_5 алкилтиогрупп, моно- либо дизамещенных C_1 - C_{10} аминогрупп или частично либо полностью фторированных C_1 - C_5 алкильных групп,

В обозначает карбонильную или CH_2 -группу,

Ag обозначает кольцевую систему, выбранную из следующей группы общих субформул 2-11



11

где остатки X^{3a} , X^4 , X^6 , X^7 (в субформуле 2), X^4 , X^6 , X^7 (в субформулах 3 и 4), X^{3a} , X^{3b} , X^4 , X^6 , X^7 (в субформулах 5, 6 и 7) или Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (в субформулах 8, 9, 10 и 11) являются одинаковыми или различными и выбраны из атомов водорода, C_1 - C_5 алкильных групп, которые дополнительно могут содержать еще и гидроксигруппу, необязательно этерифицированную C_1 - C_5 алкильной группой до простого эфира или C_1 - C_5 алканоильной группой до сложного эфира, частично либо полностью фторированных C_1 - C_5 алкильных групп, C_2 - C_5 алкенильных групп $-CR^5=CR^6R^7$, где R^5 , R^6 и R^7 имеют вышеуказанные значения, алкинильных групп $-C\equiv CR^5$, где R^5 имеет вышеуказанные значения, остатки X^{3a} и X^{3b} далее вместе с С-атомом сконденсированной с бензольным ядром кольцевой системы 5, 6 или 7 могут образовывать кольцо, имеющее в общей сложности 3-7 членов, и, кроме того, значения остатков X^4 , X^6 , X^7 (в субформулах 2, 3, 4, 5, 6 и 7) или Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (в субформулах 8, 9, 10 и 11) выбраны из атомов галогена, гидроксигрупп, C_1 - C_5 алкоксигрупп или C_1 - C_5 алканоильных групп, а также в случае, когда В означает CH_2 -группу, физиологически приемлемые соли соединений общей формулы I с кислотами.

Соединения по изобретению отличаются от известных нестероидных соединений с гестагенным действием образом замещения по арильному остатку, расположенному справа в общей формуле I. В представленных в этом случае соединениях Ag обозначает сконденсированную с бензольным ядром бициклическую кольцевую систему, тогда как в структурах ациланилидных соединений, представленных в заявке EP 0253500 B1 и рассматриваемых как относящиеся к ближайшему уровню техники, в указанном положении находится одно-, дву-

либо трехкратно замещенный фенильный остаток.

Описанные в EP 02523503 A2, EP 0002892 и EP 0040932 ациламидные соединения все обладают антиандрогенной активностью, а в EP 0253503 A2 предпочтительно дополнительно гистогенной активностью. Ациланилиды, описанные в EP 0173516 A2, которые не имеют ОН-групп и сравнимые с R³ заместители, имеют совершенно другую активность (антагонисты лейкотриена).

Предлагаемые в изобретении соединения общей формулы I благодаря наличию асимметрических центров могут быть представлены в форме различных стереоизомеров. Как рацематы, так и представленные особо стереоизомеры являются объектом настоящего изобретения.

Заместители в соединениях общей формулы I, указанные в виде групп, могут иметь соответственно следующие значения.

C₁-C₅алкильные группы могут представлять собой преимущественно метильную, этильную, н-пропильную, изопротильную, н-, изо-, трет-бутильную группу или н-пентильную, 2,2-диметилпропильную либо 3-метилбутильную группу. Предпочтительны из них метильная или этильная группа.

Атом галогена может представлять собой атом фтора, хлора, брома либо иода. Предпочтительными в данном случае являются фтор, хлор или бром.

В случае, когда R¹ и R² вместе с C-атомом цепи образуют 3-7-членное кольцо, предпочтительно таковым является, например, циклопропильное, -бутильное, -пентильное либо -гексильное кольцо. Предпочтительно из них циклопропильное кольцо.

В качестве частично либо полностью фторированной C₁-C₅алкильной группы могут рассматриваться указанные выше перфторированные алкильные группы, а из них, в свою очередь, прежде всего трифторметильная либо пентафторэтильная группа; в качестве же частично фторированных алкильных групп приемлемы, например, 5,5,5,4,4-пентафторпентильная либо 5,5,5,4,4,3,3-гептафторпентильная группа.

C₂-C₅алкенильная группа может представлять собой, например, винильную, аллильную или 2,3-диметил-2-пропенильную группу; в том случае, когда ароматический радикал А замещен алкенильной группой, предпочтительной является винильная группа.

C₂-C₅карбалкоксиалкильная группа может представлять собой, например, карбоксиметильную, трет-бутоксиметильную либо этокси-метильную группу; предпочтительны из них две названных первыми.

В качестве представителей C₂-C₅цианалкильной группы можно назвать цианметил, а также 1- и 2-цианэтил; предпочтителен из них цианметил.

C₃-C₁₀аллильная группа представляет собой предпочтительно незамещенную аллильную группу; в случае же замещенной аллильной группы можно назвать в качестве примеров 1-метилаллил, 1,1-диметилаллил, 2-метилаллил, 3-метилаллил, 2,3-диметилаллил, 3,3-диметилаллил, циннамил и 3-циклогексилаллил.

В качестве представителей C₃-C₁₀пропаргильной группы можно назвать среди прочих незамещенную пропаргильную, метилпропаргильную, 3-метилпропаргильную, 3-фенилпропаргильную или 3-циклогексилпропаргильную группу; предпочтительной является незамещенная пропаргильная группа.

C₂-C₅алкоксиалкил может представлять собой, например, метоксиметил, этоксиметил или 2-метоксиэтил.

Представители C₁-C₅алкоксигруппы выбраны из таких групп, как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-, изо-, трет-бутокси или н-пентокси, 2,2-диметилпропокси либо 3-метилбутокси. Предпочтительны из них метокси- или этоксигруппа.

C₁-C₅перфторалкоксигруппы представляют собой соответствующие перфторированные остатки вышеуказанных C₁-C₅алкоксигрупп.

Моно- или бициклическое ароматическое кольцо А, которое может быть замещенным, представляет собой карбоциклический либо гетероциклический арильный остаток. В первом случае речь идет, например, о фенильном или нафтильном остатке, предпочтительно о фенильном остатке. В качестве же гетероциклического остатка может рассматриваться, например, моноциклический гетероциклический остаток, в частности тиенил, фурил, пиранил, пирролил, имидазолил, пирозолил, пиридил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, тиазолил, оксазолил, фуразанил, пирролинил, имидазолинил, пиразолинил, тиазолинил, триазолил, тетразолил, а именно, все возможные изомеры касательно положения гетероатомов. Предпочтительным в качестве гетероарильного остатка А является тиенильный остаток.

В качестве C₁-C₅алкильной группы, служащей для этерификации гидроксигрупп до простого эфира, могут рассматриваться названные выше алкильные группы, в первую очередь, метильная либо этильная группа.

В качестве C₁-C₅алканоильной группы, служащей для этерификации гидроксигрупп до сложного эфира, могут рассматриваться формильная, ацетильная, пропионильная, бутирильная, изобутирильная, валерильная либо изовалерильная или пивалоильная группа; предпочтительна из них ацетильная группа.

В качестве C₁-C₁₀ацильной группы, служащей для этерификации гидроксигрупп до сложного эфира, можно назвать, например, вышеуказанные алканоильные группы, предпочтительно, в свою очередь, ацетильную группу, или бензоильную, толуоильную, фенилацетильную,

акрилоильную, циннамоильную или циклогексилкарбонильную группу.

В случае, когда X^{3a} и X^{3b} вместе с C-атомом сконденсированной с бензольным ядром кольцевой системы образуют 3-7-членное кольцо, последнее представляет собой, например, циклопропильное, -бутильное, -пентильное либо -гексильное кольцо. Предпочтительно из них циклопропильное кольцо.

В качестве C_1 - C_5 алканоилоксигруппы для X^4 , X^6 , X^7 , Y^4 , Y^5 , Y^7 или Y^8 может рассматриваться формилокси-, ацетокси-, пропионилокси-, бутирилокси-, изобутирилокси-, валерилокси- или изовалерилоксигруппа; предпочтительно из них ацетоксигруппа.

C_1 - C_5 алкил в C_1 - C_5 алкилтио-, C_1 - C_5 алкилсульфинильной или C_1 - C_5 алкилсульфонильной группе может включать указанные выше C_1 - C_5 алкильные группы.

В случае, когда соединения общей формулы I (В обозначает $-CH_2-$) представлены в виде солей, эти соли могут быть образованы в форме гидрохлорида, сульфата, нитрата, тартрата или бензоата.

Если соединения по изобретению представлены в виде рацемических смесей, то специалист в данной области техники с помощью известных ему методов разделения рацематов может разделять их, получая в результате чистые, оптически активные формы. Так, например, рацемические смеси можно разделять посредством хроматографии на являющемся уже самим по себе активном носителе (CHIRALPAK AD[®]) на чистые изомеры. Возможен и другой вариант, а именно: свободную гидроксигруппу в рацемическом соединении общей формулы I этерифицировать оптически активной кислотой до сложных эфиров и полученные диастереомерные эфиры разделять путем фракционной кристаллизации либо посредством хроматографии и разделенные эфиры омылять соответственно с получением в результате оптически чистых изомеров. В качестве оптически активной кислоты может использоваться, например, миндальная кислота, камфорсульфоная кислота или винная кислота.

Предпочтительными согласно настоящему изобретению являются такие соединения общей формулы I, в которых R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными и обозначают атом водорода, метильную либо этильную группу или же вместе с C-атомом цепи образуют циклопропильное кольцо и/или R^3 обозначает C_1 - C_5 перфторалкильную группу и/или

A представляет собой бензольное, нафталиновое либо тиюфеновое кольцо, которое обязательно замещено одним или несколькими остатками, выбранными из атомов фтора, атомов хлора, атомов брома, метильных групп, этильных групп, виниловых групп, гидроксигрупп, метоксигрупп и этоксигрупп, и/или либо

X^{3a} обозначает атом водорода или C_1 - C_5 алкильную группу, либо

X^{3a} и X^{3b} являются одинаковыми или различными и обозначают атом водорода или C_1 - C_5 алкильную группу и/или

X^4 , X^6 и X^7 являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга обозначают атом водорода или атом галогена и/или Y^4 обозначает C_1 - C_5 алкильную группу или C_1 - C_5 перфторалкильную группу и/или

Y^5 , Y^7 и Y^8 являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга обозначают атом водорода или атом галогена, а другие заместители имеют все указанные для формулы I значения.

Кроме того, предпочтительны те соединения общей формулы I, в которых Ag представляет собой кольцевую систему субформул 6, 7, 10 или 11.

Особо предпочтительными согласно изобретению являются следующие конкретные соединения:

4-бром-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталид,

6-бром-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталид,

5-(2-гидрокси-4-метил-2-пентафторэтил-4-фенилвалероиламино)фталид,

5-[2-гидрокси-4-(3-метоксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[2-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[2-гидрокси-4-(2-гидроксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[4-(2-фторфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[4-(4-фторфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[4-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[2-гидрокси-4-метил-4-(4-толил)-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[2-гидрокси-4-метил-4-(3-толил)-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[4-(4-цианфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[4-(3,4-диметилфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[4-(3,5-диметилфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[2-гидрокси-4-(2-метокси-5-метилфенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[4-(5-фтор-2-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[4-(5-фтор-2-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

5-[2-гидрокси-4-(2-гидрокси-5-метилфенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
 5-[4-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
 5-[4-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
 5-[4-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
 5-(2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталид,
 5-[2-гидрокси-4-(2-метоксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
 5-[4-(5-хлор-2-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
 5-(2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилпентиламино)фталид,
 5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилпентиламино)фталид,
 5-[4-(4-фторфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилпентиламино]фталид,
 5-[4-(5-фтор-2-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилпентиламино]фталид,
 6-ацетил-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталид,
 5-[4-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
 5-[4-(3-фторфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
 6-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталид,
 6-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
 6-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)-4-трифторметил-2,3-бензоксазин-1-он,
 4-этил-6-(2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилпентиламино)-2,3-бензоксазин-1-он,
 4-этил-6-[2-гидрокси-4-(2-метоксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]-2,3-бензоксазин-1-он,
 6-[2-гидрокси-4-(2-метоксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
 4-этил-6-[2-гидрокси-4-метил-4-(4-метилфенил)-2-трифторметилвалероиламино]-2,3-бензоксазин-1-он,
 6-[4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]-4-этил-2,3-бензоксазин-1-он,
 4-этил-6-[4-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]-2,3-бензоксазин-1-он,
 6-[4-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
 1-(4-нитро-3-трифторметиланилино)-4-фенил-2-трифторметил-2-пентанол,

5-(2-гидрокси-4,4-диметил-2-трифторметил-5-гексеноиламино)фталид,
 5-[2-гидрокси-3-(1-фенилциклопропил)-2-трифторметилпропиониламино]фталид,
 5-[2-гидрокси-3-(1-фенилциклобутил)-2-трифторметилпропиониламино]фталид,
 5-[2-гидрокси-3-(1-фенилциклогексил)-2-трифторметилпропиониламино]фталид,
 6-(2-гидрокси-2,4-диметил-4-фенилвалероиламино)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
 5-[4-(3-хлор-4-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид.
 К предпочтительным относятся далее соединения, представленные в табл. 7-15.

Все указанные соединения особенно предпочтительны в форме оптических антиподов или разделенных диастереомеров.

В тесте по связыванию с гестагенным рецептором, проводившемся на выявление гестагенной эффективности с использованием цитозола из гомогената матки кролика и ³H-прогестерона в качестве эталонной субстанции, новые соединения проявили высокую до очень высокой степень сродства к гестагенному рецептору (см. табл. 1). В дополнение к своей гестагенной эффективности, степень проявления которой, оставаясь во всех случаях на высоком уровне, была различной в зависимости от соответственно тестируемого соединения общей формулы I, новые соединения отличаются также более или менее ярко выраженным сродством и к андрогенному рецептору. Тест на связывание с андрогенным рецептором с целью выявить андрогенное действие проводили с использованием цитозола из гомогената простаты крысы и ³H-метилтриенолона в качестве эталонной субстанции.

Таким образом, новые соединения по сравнению с гестагенными соединениями из заявки EP 0253500 B1 представляют собой соединения совершенного иного комбинированного типа, поскольку обладают смешанным гестагенным и андрогенным действием (см. табл. 1).

При этом для предлагаемых соединений общей формулы I рассматриваются все три приведенных ниже возможных случая, классифицируемые в контексте настоящего изобретения на основе конкурентных факторов по прогестеронному рецептору (KF_{Prog}) и андрогенному рецептору (KF_{Andro}) следующим образом:

- 1) соединения с более выраженным гестагенным и менее выраженным андрогенным действием ($KF_{Prog} < 1$ и $KF_{Andro} > 5$);
- 2) соединения с более выраженным андрогенным и менее выраженным гестагенным действием ($KF_{Andro} < 5$ и $KF_{Prog} > 1$);
- 3) соединения с ярко выраженным гестагенным и ярко выраженным андрогенным действием ($KF_{Prog} < 1$ и $KF_{Andro} < 5$).

Таблица 1

Пример №	Структура	Конкурентный фактор (эталонная субстанция ³ H-прогестерон)
(*) (_{пл} 141-142°C)		17
(*) (_{пл} 161°C)		2,0
65		0,17
104		0,1
106		0,55

Примечание: (*) EP 0253500 B1, пример 2.

В зависимости от их классификации согласно 1), 2) или 3) новые соединения могут применяться согласно изобретению для различных медицинских или фармацевтических целей.

Указанные в 1) соединения с более ярко выраженным гестагенным и менее выраженным андрогенным действием представляют собой высокоэффективные гестагены, которые подобно уже известным многочисленным гестагенным соединениям пригодны для применения с целью сохранения беременности как при их парентеральном, так и при оральном введении. В сочетании с эстрогеном из них можно изготавливать комбинированные препараты, которые могут применяться в качестве противозачаточных средств и для лечения болезненных состояний во время климакса. Благодаря их высокой гестагенной эффективности новые, указанные в 1) соединения общей формулы I могут использоваться, например, индивидуально или же в сочетании с эстрогенами в препаратах, предназначенных для контрацепции. В то же время для этих новых соединений не исключаются и все другие возможности применения, известные на сегодняшний день при использовании гестагенов (см., например, "Kontrazeption mit Hormonen", авторы Hans-Dieter Taubert и Herbert Kuhl, изд-во Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1995).

Соответствующую дозировку можно определять обычным образом, выявляя, например, биоэквивалентность, в частности в тесте на сохранение беременности, в сравнении с каким-либо известным гестагеном при назначении с конкретной целью, например, в количестве,

биоэквивалентном 30-150 мкг левоноргестрела в случае контрацепции. Суточная дозировка указанных в 1) соединений по изобретению в контрацептивных препаратах должна составлять предпочтительно 0,01-2 мг. Гестагенные и эстрогенные активные компоненты, входящие в состав контрацептивных препаратов, предпочтительно назначать для совместного орального приема. Суточную дозу предпочтительно предусматривать для одноразового приема.

В качестве эстрогенов приемлемы все природные и синтетические соединения, известные как обладающие эстрогенной эффективностью. В качестве природных эстрогенов пригодны для использования прежде всего эстрадиол, а также его сложные эфиры с пролонгированным действием, такие как валерат и ему подобные, или эстриол. Предпочтительны, однако, синтетические эстрогены, такие как этинилэстрадиол, 14 α ,17 α -этан-1,3,5(10)-эстратриен-3,17 β -диол (WO 88/01275), 14 α ,17 α -этан-1,3,5(10)-эстратриен-3,16 α ,17 β -триол (WO 91/08219) или 15,15-диалкильные производные эстрадиола и, в первую очередь, следует назвать из них 15,15-диметилэстрадиол (WO 95/04070). В качестве синтетического эстрогена предпочтителен этинилэстрадиол. В качестве эстрогенов для совместного использования с указанными в 1) соединениями общей формулы I приемлемы и ставшие сравнительно недавно известными эстратриен-3-амидосульфونات (WO 96/05216 и WO 96/05217), являющиеся производными эстрадиола или этинилэстрадиола и отличающиеся низкой гепатической эстрогенностью. В завершение можно назвать еще и 14 α ,15 α -метиленстероиды из ряда эстранов и прежде всего 14 α ,15 α -метилен-17 α -эстрадиол, а также соответствующие производные 3-амидосульфоната. Эстроген рекомендуется назначать в количестве, соответствующем 0,01-0,05 мг этинилэстрадиола.

Новые соединения общей формулы I, указанные в 1), могут использоваться также в препаратах, предназначенных для лечения гинекологических расстройств и для заместительной терапии. Благодаря своим положительным свойствам эти соединения согласно изобретению дают особенно хорошие результаты при лечении болезненных состояний в предменструальный период, таких как головные боли, депрессивная дисфория, задержка воды и мастодиния. Суточная доза при лечении таких предменструальных болезненных состояний составляет примерно 1-20 мг.

Аналогично другим известным гестагенам новые соединения могут служить также эффективным средством для лечения эндометриоза.

И, наконец, эти новые соединения могут найти применение также в качестве гестагенных компонентов в разработанных в последнее время составах для контроля женского бесплодия,

отличающихся тем, что в них используется дополнительно конкурентоспособный антагонист прогестерона (см. Н.В. Croxatto и А.М. Salvatierra "Female Contraception and Male Fertility Regulation", под редакцией Runnebaum, Rabe & Kiesel, т. 2, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, изд-во Parthenon Publishing Group, 1991, стр. 245; заявки WO 93/17686, WO 93/21927, патент США 5521166). Дозировку следует выбирать в указанных выше пределах; состав можно приготавливать аналогично традиционным ОС-препаратам. Названный дополнительный конкурентный антагонист прогестерона можно вводить обязательно одновременно, а последовательно.

Те соединения общей формулы I, которые можно отнести к указанным выше в 2) и 3), т.е., следовательно, соединения, обладающие в любом случае сильным андрогенным действием (андрогенные гестагены), могут использоваться для изготовления фармацевтических препаратов для контроля мужской фертильности.

В настоящее время по инициативе Всемирной организации здравоохранения проводятся многочисленные исследования контрацептивной эффективности на мужчинах при комбинированном использовании вводимого orally гестагена (медроксипрогестерона ацетат в депо-форме, левоноргестрела сложный эфир, ципротерона ацетат) и вводимого парентерально андрогена (тестостерона энантат). В отличие от этого контроль фертильности у мужчин можно осуществлять с помощью одной, содержащей предлагаемые соединения в соответствующей дозировке лекарственной формы, а именно, назначаемой для орального либо чрескожного введения.

Кроме того, соединения по изобретению с андрогенным действием можно применять для мужчин старшего возраста в качестве средства гормон-заместительной терапии (ГЗТ).

Те соединения общей формулы I, которые подпадают скорее под классификацию, указанную в 2), т.е. соединения с преимущественно андрогенным и более слабым гестагенным действием, могут использоваться для гормонотерапии мужчин. С помощью этих соединений можно выпускать препараты, предназначенные для лечения гипергонадизма (гипергениализма) или для лечения мужского бесплодия и нарушений потенции.

При использовании соединений по изобретению в целях контроля мужской фертильности и лечения вышеуказанных болезненных состояний и расстройств, связанных с действием андрогенов, предлагаемые соединения применяют в дозировках, эквивалентных по их действию количества тестостерона энантата согласно рекомендациям ВОЗ, соответственно в дозировке, уже практикуемой при использовании соединений в андрогенной терапии. Под эквивалентными по их действию количествами подразумева-

ются такие количества, которые обеспечивают эффект, сравнимый с достигнутым в тесте на андрогенное действие, проводившемся на семенных пузырьках и/или простате крысы (тест по Гершбергеру).

Для ГЗТ мужчин заместительная доза тестостерона энантата составляет на сегодняшний день примерно 10 мг/сутки.

В соответствии с данными ВОЗ, полученными при исследовании мужской фертильности, рекомендуется применять различные сложные эфиры тестостерона (энантат, буциклат, ундеканат) в дозировках порядка 10-30 мг/сутки.

Следует указать и на то, что классификация по трем группам согласно изобретению, как это представлено выше в 1), 2) и 3), в силу различных показаний не является строго определенной и возможны поэтому соответствующие варианты. Конкретно, соединения, которые по своим KF_{Prog} и/или KF_{Andro} расположены ближе к границам каждой из указанных групп, могут быть по своим показаниям в равной степени отнесены и к смежной группе.

Соединения общей формулы I проявляют частично свое действие и по отношению к глюкокортикоидному и/или минералокортикоидному рецептору.

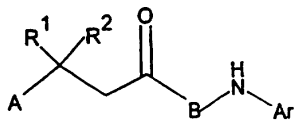
Фармацевтические препараты на основе новых соединений изготавливают по известной технологии, а именно, сначала активное вещество, необязательно совместно с эстрогеном, с обычно используемыми в галенике носителями, разбавителями, необязательно с вкусовыми добавками и т.п. подвергают переработке и затем переводят в требуемую лекарственную форму. Для предпочтительного орального введения препараты целесообразно выпускать, прежде всего, в виде таблеток, драже, капсул, пилюль, суспензий или растворов. Для парентерального введения пригодны, прежде всего, масляные растворы, как, например, растворы в кунжутном масле, касторовом масле и хлопковом масле. В целях повышения растворимости могут добавляться вещества, способствующие такой растворимости, такие, например, как бензилбензоат или бензиловый спирт.

Соединения общей формулы I можно также непрерывно, в течение определенного промежутка времени вводить с помощью так называемой системы внутриматочного высвобождения активных веществ (ВМС; например, системы MIRENA[®]); скорость высвобождения активного(ых) соединения(ий) выбирают при этом таким образом, чтобы обеспечить высвобождение предусмотренной суточной дозы в указанных выше пределах. Другая возможность состоит в том, что субстанции по изобретению включают в систему, предназначенную для трансдермального введения, и таким путем вводят их в организм.

Предлагаемые в изобретении соединения общей формулы I могут быть получены по описанной ниже технологии:

Способ получения

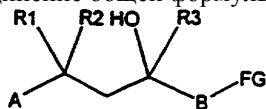
1. Карбонильное соединение общей формулы II



II

в которой A, B, Ag, R¹ и R² имеют значения, указанные в формуле I, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы R³-SiMe₃, где R³ имеет значения, указанные в общей формуле I, в присутствии катализатора или с алкилметаллическим соединением, например, реагентом Гриньяра либо литийалкилом, с получением в результате соединения формулы I. В качестве катализатора приемлемы фторидные соли или основные соединения, такие как карбонаты щелочных металлов (см. Journ. Amer. Chem. Soc. 111, стр. 393 (1989)).

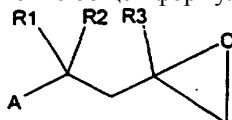
2. Соединение общей формулы III



III

в которой A, B, R¹, R² и R³ имеют значения, указанные в формуле I, а FG обозначает уходящую группу, подвергают взаимодействию с соединением Ag-NH-R¹¹, где R¹¹ обозначает атом водорода или C₁-C₅ацильную группу, а Ag имеет значение, указанное в общей формуле I, при этом затем необязательно отщепляют остаток R¹, получая в результате соединение формулы I. В ходе этой реакции соединение общей формулы III может быть необязательно образовано только в качестве промежуточного продукта, оно может представлять собой, например, образующийся на промежуточной стадии из соответствующей карбоновой кислоты хлорангидрид кислоты. В качестве уходящих групп можно назвать, например, атом хлора либо брома или тозилатный остаток.

3. Соединение общей формулы IV



IV

в которой A, R¹, R² и R³ имеют значения, указанные в формуле I, подвергают взаимодействию с соединением формулы Ag-NH-R¹¹, где R¹¹ и Ag имеют вышеуказанные значения, при этом затем необязательно отщепляют остаток R¹, получая в результате соединение формулы I, где B представляет собой CH₂-группу.

4. Соединение формулы I, содержащее в остатке A или в остатке Ag группировку арил-X,

где арил представляет собой изоциклический либо гетероциклический ароматический радикал в соответствии со значениями, указанными при расшифровке формулы I, а X обозначает атом брома либо иода или группу -O-SO₂R¹², где R¹² обозначает C₁-C₅перфторалкильную группу, по известным методам подвергают взаимодействию с соединением формулы R¹³-Y, где R¹³ обозначает необязательно замещенный арильный, этенильный либо этинильный остаток, а Y обозначает атом водорода (Journ. Org. Chem. 43, стр. 2947 (1978)), или обозначает группу B(O-R¹⁴)₂ (Journ. Org. Chem. 58, стр. 2201 (1993)) или группу Sn(R¹⁵)₃ (Journ. Org. Chem. 52, стр. 422 (1987)) при R¹⁴ и R¹⁵, представляющими собой фенильный остаток или C₁-C₅алкил, а R¹⁴ может также представлять собой водород, Mg-галоген или атом щелочного металла, в присутствии катализатора на основе металла с получением в результате соединения арил-R¹³.

5. В соединении формулы I, содержащем в A либо Ag алкоксильный или ацилоксильный заместитель, высвобождают OH-группу и необязательно проведением последующей реакции этерифицируют до простого либо сложного эфира, а затем, после превращения в простой 1-фенил-5-тетразолиловый эфир, путем гидрирования осуществляют процесс полного выделения (Journ. Amer. Chem. Soc. 88, стр. 4271 (1966)).

Из описанных выше вариантов способа пригодными для получения всех соединений, подпадающих под общую формулу I, пригодны варианты 1 и 2. С помощью же варианта 3 способа можно получать соединения общей формулы I, в которой B представляет собой -CH₂-группу. С помощью вариантов 4 и 5 способа можно осуществлять функционализацию групп в уже имеющихся соединениях общей формулы I.

При необходимости соединения, которые получают по одному из описанных выше способов и в которых A представляет собой необязательно замещенное ароматическое кольцо, могут селективно замещаться по этому ароматическому кольцу с помощью известных методов. В качестве примера можно назвать каталитическое гидрирование многократных связей, нитрование и галоидирование.

Используемые в примерах исходные материалы получают следующим образом.

Получение исходных соединений

4-Метил-4-фенил-2-оксвалериановая кислота.

Раствор Гриньяра, полученный из 26,4 г магния и 162 мл 2-метил-2-фенил-1-хлорпропана в 150 мл диэтилового эфира, по каплям добавляют при -30°C к 600 мл диэтилового эфира щавелевой кислоты. По истечении 2 ч реакционную смесь добавляют к раствору хлорида аммония, экстрагируют диэтиловым эфиром, сушат (Na₂SO₄) и фракционируют перегонкой,

получая 84 г этилового эфира ($t_{\text{кип}}$ 115-120°C/0,03 гПа), который растворяют в 1 мл метанола, смешивают с 500 мл 1М гидроксида натрия и перемешивают в течение 1,5 ч при комнатной температуре. После выпаривания метанола в вакууме остаток распределяют между водой и диэтиловым эфиром, водную фазу подкисляют соляной кислотой и экстрагируют диэтиловым эфиром. После упаривания получают 57 г 4-метил-4-фенил-2-оксовалериановой кислоты в виде густого масла.

4,4-Диметил-2-оксо-5-гексеновая кислота.

Из 50 г метилового эфира 3,3-диметил-4-пентеновой кислоты путем омыления 10%-ным едким кали получают 36 г 3,3-диметил-4-пентеновой кислоты в виде масла. Затем путем перемешивания с тионилхлоридом (20 ч, комнатная температура) получают хлорангидрид этой кислоты, $t_{\text{кип}}$ 59°C/30 гПа. 16 г полученного продукта перемешивают в течение 4 дней с 15 г триметилсилилцианида и 0,16 г иодида цинка. После перегонки получают 13 г нитрила 4,4-диметил-2-оксо-5-гексеновой кислоты, $t_{\text{кип}}$ 75-85°C/30 гПа. 2 г этого продукта с 0,6 мл метанола в 13 мл гексана насыщают хлористым водородом при охлаждении льдом и по истечении 2 ч смешивают с водой. Из гексановой фазы после сушки (Na_2SO_4) и упаривания получают 0,558 г метилового эфира 4,4-диметил-2-оксо-5-гексеновой кислоты, $t_{\text{кип}}$ 48°C/0,003 гПа. 0,535 г этого эфира омыляют 1,3 мл 3н. натрового щелока, получая 0,32 г 4,4-диметил-2-оксо-5-гексеновой кислоты в виде желтоватой жидкости.

3-(1-Фенилциклобутил)-2-оксопропионовая кислота.

10 г 1-фенилциклобутанкарбонитрила, растворенного в 70 мл толуола, смешивают при температуре в пределах от -72 до -69°C с 56 мл диизобутилалюмогидрида в толуоле (1,2-молярный раствор). После выдержки смеси в течение 4 ч при -75°C к ней по каплям добавляют 30 мл этилацетата. После нагревания до комнатной температуры к смеси еще раз добавляют этилацетат, а также воду. Затем фильтруют через кизельгур, органическую фазу отделяют, сушат (Na_2SO_4) и упаривают. После хроматографии на силикагеле (гексан с 0-10% этилацетата) получают 7,6 г 1-фенилциклобутанкарбальдегида. 3 г этого продукта растворяют в 10 мл тетрагидрофурана и при 0°C по каплям добавляют к раствору, который предварительно был получен смешением при 0°C 5 г триэтил-2-этоксифосфоацетата в 70 мл тетрагидрофурана с 10,3 мл 2-молярного раствора диизопропиламида лития в тетрагидрофуране/гептане/этилбензоле. После выдержки в течение 20 ч при комнатной температуре к реакционной смеси добавляют воду, экстрагируют этилацетатом, сушат (Na_2SO_4) и упаривают. 2 г этого сырого продукта омыляют 28 мл 1н. натрового щелока. Таким путем получают 1,32 г кислоты, которую при интенсивном перемешивании с 25 мл 1-

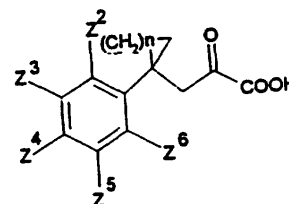
молярной серной кислоты выдерживают с нагреванием в течение 20 ч при 90°C. После экстрагирования диэтиловым эфиром, сушки (Na_2SO_4) и упаривания получают 0,89 г 3-(1-фенилциклобутил)-2-оксопропионовой кислоты в виде желтоватого масла.

3-[1-(2-Метоксифенил)циклопропил]-2-оксопропионовая кислота.

В соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem. 40, (1975), 3497, подвергают взаимодействию 16,7 г 2-метоксифенилацетонитрила, 158 мл триизопропиламида лития (2-молярный раствор) и 46,7 мл 1,2-дихлорэтана в 96 мл тетрагидрофурана с 58,6 мл триамида гексаметилфосфорной кислоты. В результате получают 5,6 г 1-(2-метоксифенил)циклопропилкарбонитрила, $t_{\text{кип}}$ 104-115°C/0,1 мбар, последующие превращения которого проводят аналогично методике, описанной для 3-(1-фенилциклобутил)-2-оксопропионовой кислоты. Таким путем получают 3-[1-(2-метоксифенил)циклопропил]-2-оксопропионовую кислоту в виде масла.

Аналогично методике, описанной для 3-(1-фенилциклобутил)-2-оксопропионовой кислоты и 3-[1-(2-метоксифенил)циклопропил]-2-оксопропионовой кислоты, получают кислоты, представленные в табл. 2.

Таблица 2



Пример	n	Z ⁿ (≠H)	t _{пл.} , °C
	1	3-F	масло
	1	2-Cl	60-63
	1	4-Cl	масло
	1	2-Br	49-54
	1	3-Br	масло
	1	2,4-Cl ₂	185-190
	1	3-OCH ₃	масло
	1	3-CF ₃	масло
	3		масло
	3	4-CH ₃	50-61
	4	4-OCH ₃	масло

3-(1-Фенилциклопропил)-2-оксопропионовая кислота.

Получают аналогично методике, описанной для 3-(1-фенилциклобутил)-2-оксопропионовой кислоты.

3-(1-Фенилциклогексил)-2-оксопропионовая кислота.

Получают аналогично методике, описанной для 3-(1-фенилциклобутил)-2-оксопропионовой кислоты.

4-(3-Метоксифенил)-4-метил-2-оксовалериановая кислота.

4,2 мл 0,6-молярного раствора 3-метоксифенилмагнибромид в тетрагидрофуране смешивают при -70°C с 257 мг комплекса бромида меди с диметилсульфидом, а затем перемешивают в течение 20 мин при -40°C . Реакционную смесь снова охлаждают до -70°C и медленно добавляют 0,33 мл 1,3-диметилтетрагидро-2-1Н-пиримидинона и смесь, состоящую из 400 мг метилового эфира 4-метил-2-оксо-3-пентеновой кислоты (Liebigs Annalen 1974, 477) и 0,71 мл триметилхлорсилана в 3,5 мл тетрагидрофурана. После этого перемешивают в течение 1 ч при -70°C и затем нагревают до комнатной температуры. Далее добавляют 2н. соляную кислоту и этилацетат и этилацетатную фазу отделяют, а затем ее упаривают и остаток растворяют в 5 мл дихлорметана. После добавления 200 мг тетрабутиламмонийфторида реакционную смесь оставляют стоять на 1 ч при комнатной температуре, а затем промывают водой и дихлорметановую фазу сушат (Na_2SO_4) и упаривают. После хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (97:3) получают 63 мг метилового эфира 4-(3-метоксифенил)-4-метил-2-оксовалериановой кислоты, который смешивают с 1 мл раствора (10%-ного) гидроксида калия в метаноле. По истечении 45 мин реакционную смесь упаривают, остаток растворяют в воде и экстрагируют диэтиловым эфиром. Водную фазу затем подкисляют 6н. соляной кислотой и экстрагируют диэтиловым эфиром. Диэтилэфирную фазу сушат (Na_2SO_4) и упаривают. Таким путем получают 50 мг 4-(3-метоксифенил)-4-метил-2-оксовалериановой кислоты.

2-Гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалериановая кислота.

Из 1,5 г магнезия и 10 г 2-метил-2-фенилпропилхлорида в 100 мл диэтилового эфира получают реагент Гриньяра, который вводят в реакцию с 10 г этилового эфира трифторпировиноградной кислоты, получая 9,5 г этилового эфира 2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалериановой кислоты, $t_{\text{кип}} 90^{\circ}\text{C}/0,045$ гПа. 7,5 г этого этилового эфира в течение 18 ч кипятят с обратным холодильником с 100 мл раствора (10%-ного) гидроксида калия в метаноле. После концентрирования в вакууме остаток растворяют в воде и экстрагируют диэтиловым эфиром. Водную фазу подкисляют 2н. соляной кислотой и экстрагируют диэтиловым эфиром. После выпаривания растворителя получают 3,2 г 2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалериановой кислоты в виде бесцветных кристаллов, $t_{\text{пл}} 124-126^{\circ}\text{C}$.

4-(5-Фтор-2-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановая кислота.

1,3 г безводного хлорида цинка и 13,2 г зернистого марганца нагревают до кипения в 100 мл тетрагидрофурана и кипятят в течение 30 мин с 0,2 мл металлбромид. Затем в течение 2 ч при кипении по каплям добавляют раствор

25 г металлбромид и 17 г этилового эфира трифторпировиноградной кислоты в 80 мл тетрагидрофурана и кипятят еще в течение часа. Затем при охлаждении льдом добавляют насыщенный раствор хлорида аммония и 300 мл этилацетата, перемешивают в течение 30 мин при 0°C и отделенную этилацетатную фазу промывают насыщенным раствором хлорида аммония и трижды водой. Затем сушкой (Na_2SO_4) и упариванием удаляют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Таким путем получают 17,6 г этилового эфира 2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановой кислоты, $t_{\text{кип}} 48^{\circ}\text{C}/1$ гПа.

К 5 мл 4-фторанизола и 0,9 г этилового эфира 2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановой кислоты добавляют 0,8 г безводного хлорида алюминия. После этого реакционную смесь перемешивают в течение 40 ч при комнатной температуре, а затем добавляют к ледяной 2н. соляной кислоте и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатную фазу промывают 1н. соляной кислотой и водой, сушат (Na_2SO_4) и упаривают. После хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (1:1) получают 1 г этилового эфира 4-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановой кислоты, $t_{\text{пл}} 38-39^{\circ}\text{C}$.

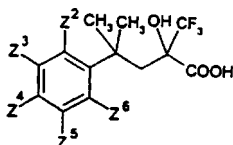
1,9 г этого этилового эфира 4-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановой кислоты в течение 2 ч кипятят с обратным холодильником с 40 мл раствора (10%-ного) гидроксида калия в метаноле. После выпаривания растворителя в вакууме добавляют воду, экстрагируют гексаном и отделенную водную фазу подкисляют 6н. соляной кислотой. После экстракции этилацетатом этилацетатную фазу промывают водой, сушат (Na_2SO_4) и упаривают. Остаток кристаллизуют из гексана. Таким путем получают 1,55 г 4-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановой кислоты, $t_{\text{пл}} 102-104^{\circ}\text{C}$.

2-Гидрокси-4-метил-4-(2-тиенил)-2-трифторметилвалериановая кислота и 2-гидрокси-4-метил-4-(3-тиенил)-2-трифторметилвалериановая кислота.

Аналогичным путем получают смесь (9:1) 2-гидрокси-4-метил-4-(2-тиенил)-2-трифторметилвалериановой кислоты и 2-гидрокси-4-метил-4-(3-тиенил)-2-трифторметилвалериановой кислоты, $t_{\text{пл}} 150-151^{\circ}\text{C}$.

Указанные в следующей табл. 3 кислоты получают по аналогичной методике.

Таблица 3



Z ⁿ (≠H)	t _{пл} , °C
Z ¹ : CH ₃	136-138
Z ³ =Z ⁴ : CH ₃	115-117
Z ³ =Z ⁵ : CH ₃	118
Z ⁴ : Br	131-132
Z ⁴ : Cl	133-135
Z ⁴ : F	140-141
Z ² : OCH ₃	98-99
Z ⁴ : OCH ₃	129-130
Z ² =Z ⁵ : OCH ₃	136-137
Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : CH ₃	106-107
Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : F	103-106
Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	102-104
Z ⁴ : OCH ₃ , Z ² : F	122-124
Z ⁴ : OCH ₃ , Z ³ : F	108-109
Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	103-105
Z ³ /Z ⁴ : (CH ₂) ₃	118-119
Z ³ /Z ⁴ : -CH=CH-CH=CH-	137
Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	115-116
Z ² : Br, Z ⁴ : OCH ₃	122-124
Z ⁴ : C ₆ H ₅	162-163
Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : CH(CH ₃) ₂	137-138

Используя для соответствующих превращений стандартные методы, из вышепредставленных кислот или их предшественников получают также следующие кислоты.

2-Гидрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(4-винилфенил)валериановая кислота.

Нагреванием этилового эфира 4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановой кислоты, трибутилвинилолова, три-о-толилфосфина и хлорида бис-три-о-толилфосфинпалладия (II) в диметилформамиде до 120°C получают этиловый эфир 2-гидрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(4-винилфенил)валериановой кислоты, из которого щелочным омылением получают указанное в заголовке соединение, t_{пл} 73-74°C.

4-(4-Ацетилфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановая кислота.

Получают аналогично предыдущему соединению нагреванием этилового эфира 4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановой кислоты, трибутил-1-этоксивинилолова, три-о-толилфосфина и хлорида бис-три-о-толилфосфинпалладия (II) в диметилформамиде до 120°C с последующим кислотным гидролизом енольного эфира и щелочным омылением, t_{пл} 158-162°C.

4-(4-Ацетил-3-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановая кислота.

Получают аналогично предыдущему соединению нагреванием этилового эфира 4-(4-бром-3-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-

трифторметилвалериановой кислоты, трибутил-1-этоксивинилолова, три-о-толилфосфина и хлорида бис-три-о-толилфосфинпалладия (II) в диметилформамиде до 120°C, масло.

4-(4-Цианфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановая кислота.

Получают из этилового эфира 4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановой кислоты, цианида цинка и тетрацианфенилфосфинпалладия в диметилформамиде при 140°C. Указанную в заголовке кислоту получают последующим омылением в виде пены.

4-(4-Карбамоилфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановая кислота.

Получают обработкой этилового эфира предыдущей кислоты перекисью водорода и омылением, t_{пл} 244-245°C.

4-(4-Циан-2-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановая кислота.

Получают из этилового эфира 4-(4-бром-2-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановой кислоты, цианида цинка и тетрацианфенилфосфинпалладия в диметилформамиде при 140°C. Указанную в заголовке кислоту получают последующим омылением в виде аморфного порошка.

4-(3-Бром-4-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалериановая кислота.

Получают из этилового эфира 2-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалериановой кислоты путем бромирования N-бромсукцинимидом в диметилформамиде при 0°C с последующим омылением, t_{пл} 94-96°C.

2-Гидрокси-4-метил-4-(3-нитро-4-метоксифенил)-2-трифторметилвалериановая кислота.

Это соединение получают проводимым в течение часа при 0°C взаимодействием 2,5 г этилового эфира 2-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалериановой кислоты с 4 мл 100%-ной азотной кислоты в 12 мл трифторуксусной кислоты, t_{пл} 79-80°C.

4-(4-Иод-2-метоксифенил)-4-метил-2-оксвалериановая кислота.

К 24,2 ммольям метилмагнийбромид в 23 мл диэтилового эфира добавляют 3,2 г метилового эфира 4-иод-2-метоксибензойной кислоты в 10 мл диэтилового эфира. Через 20 ч добавляют раствор хлорида аммония, эфирную фазу отделяют, сушат и упаривают. 2,4 г остатка растворяют в 10 мл дихлорметана, смешивают с 714 мг этилового эфира 2-триметилсилилоксиакриловой кислоты, охлаждают до -70°C и смешивают с 0,27 мл хлорида олова (IV). Через 15 мин этот раствор добавляют к раствору карбоната калия. После экстракции диэтиловым эфиром органическую фазу промывают водой, сушат и упаривают. 500 мг полученного таким путем этилового эфира 4-(4-иод-2-метоксифенил)-4-метил-2-оксвалериановой кислоты перемешивают в течение 3 ч с 8,6 мл 1-молярного раствора гидроксида натрия в смеси

этанола с водой (объемное соотношение 2:1). После добавления воды экстрагируют диэтиловым эфиром, водную фазу подкисляют 1М соляной кислотой и экстрагируют диэтиловым эфиром. После сушки и упаривания получают 410 мг 4-(4-иодметоксифенил)-4-метил-2-оксвалериановой кислоты в виде желтоватого масла.

4-(3-Хлорфенил)-4-метил-2-оксвалериановая кислота.

Получают аналогично предыдущему примеру в виде аморфного порошка.

4-(3-Бромфенил)-4-метил-2-оксвалериановая кислота.

Получают аналогично предыдущему примеру в виде аморфного порошка.

4-(2-Иодфенил)-4-метил-2-оксвалериановая кислота.

Получают аналогично предыдущему примеру в виде аморфного порошка.

4-(3-Иодфенил)-4-метил-2-оксвалериановая кислота.

Получают аналогично предыдущему примеру в виде аморфного порошка.

4-(4-Иодфенил)-4-метил-2-оксвалериановая кислота.

Получают аналогично предыдущему примеру в виде масла.

4-(5-Фтор-2-метоксифенил)-4-метил-2-оксвалериановая кислота.

Получают аналогично предыдущему примеру, $t_{пл}$ 58-60°C.

4-(4-Бром-2-метоксифенил)-4-метил-2-оксвалериановая кислота.

Получают аналогично предыдущему примеру в виде масла.

3-(1-Фенилциклопентил)пировиноградная кислота.

Получают аналогично предыдущему примеру в виде масла из 1-фенилциклопентанола при взаимодействии с этиловым эфиром 2-триметилсилилоксиакриловой кислоты и хлорида олова (IV).

(2-Гидрокси-4-фенил-2-трифторметилпентилового)эфир 4-толуолсульфоновой кислоты.

Из 2,6 г магниевой стружки и 15 мл 2-фенил-1-хлорпропана в диэтиловом эфире готовят раствор Гриньяра, к которому при -30°C добавляют в течение 30 мин 15 мл диэтилового эфира щавелевой кислоты. После этого перемешивают один час при -20°C и в течение 2 ч при 0°C, а затем смешивают с насыщенным раствором хлорида аммония. Диэтилэфирную фазу отделяют, сушат (Na_2SO_4), упаривают и перегоняют в вакууме. Таким путем получают 17,7 г этилового эфира 2-оксо-4-фенилвалериановой кислоты, $t_{кип}$ 98-100°C/0,03 гПа.

4,4 г этилового эфира 2-оксо-4-фенилвалериановой кислоты растворяют в 40 мл тетрагидрофурана и смешивают при -78°C с 3,6 мл трифторметилтриметилсилана и 2 мл 1-молярного раствора тетрабутиламмонийфторида в

тетрагидрофуране. После выдержки в течение 24 ч при -78°C добавляют дополнительно 20 мл 1-молярного раствора тетрабутиламмонийфторида в тетрагидрофуране. Затем перемешивают в течение 1,5 ч при 0°C, добавляют этилацетат и насыщенный раствор поваренной соли и отделяют органическую фазу, которую промывают насыщенным раствором поваренной соли и водой. После этого сушат (Na_2SO_4), упаривают и перегоняют на трубке с шаровым расширением. Таким путем получают 4,4 г этилового эфира 2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалериановой кислоты, $t_{кип}$ 95-100°C/0,04 гПа.

4,35 г этилового эфира 2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалериановой кислоты растворяют в 100 мл диэтилового эфира и перемешивают с 1,3 г алюмогидрида лития 1 ч при 0°C и в течение 16 ч при комнатной температуре. При охлаждении добавляют небольшое количество воды и перемешивают в течение 1 ч. Диэтилэфирную фазу отделяют, сушат (Na_2SO_4), упаривают и перегоняют на трубке с шаровым расширением. Таким путем получают 4,1 г 4-фенил-2-трифторметил-1,2-пентандиола, $t_{кип}$ 20°C/0,04 гПа.

4,25 г 4-фенил-2-трифторметил-1,2-пентандиола в 30 мл пиридина смешивают при 0°C с 3,8 г хлорангидрида 4-толуолсульфоновой кислоты. После выдержки в течение 16 ч при 0°C концентрируют в вакууме, смешивают с этилацетатом, промывают водой, сушат (Na_2SO_4) и упаривают. Кристаллизацией из этилацетата/гексана получают 4,9 г (2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилпентилового)эфира 4-толуолсульфоновой кислоты, $t_{пл}$ 95-96°C.

Аналогичным путем получают (2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилпентилового)эфир 4-толуолсульфоновой кислоты, $t_{пл}$ 78°C.

Аналогичным путем получают также [4-(4-фторфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилпентилового]эфир 4-толуолсульфоновой кислоты, $t_{пл}$ 80-81°C, и [2-гидрокси-4-(2-метокси-5-фторфенил)-4-метил-2-трифторметилпентилового]эфир 4-толуолсульфоновой кислоты, $t_{пл}$ 93-95°C.

2-(2-Фенилпропил)-2-трифторметилоксиран.

400 мг (2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилпентилового)эфира 4-толуолсульфоновой кислоты в 5 мл диметилформамида смешивают при 0°C с 35 мг гидроксида натрия (80%-ного в минеральном масле). После выдержки при 0°C в течение 1 ч разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Дихлорметановую фазу промывают водой, сушат (Na_2SO_4) и упаривают. Остаток перегоняют. Таким путем получают 200 мг 2-(2-фенилпропил)-2-трифторметилоксирана, $t_{кип}$ 110°C/1 гПа.

4-Бром-5-аминофталид.

23 г 3-бром-4-нитро-1,2-ксилола суспендируют в 200 мл пиридина и 600 мл воды и при

60°C смешивают, добавляя порциями, с 260 г перманганата калия, при этом температура повышается до 90°C. Реакционную смесь в течение еще 2 ч нагревают до 95°C, фильтруют, фильтрат подкисляют соляной кислотой и экстрагируют диэтиловым эфиром. После выпаривания растворителя получают 27 г 3-бром-4-нитрофталевой кислоты. 12 г этой кислоты в течение 15 мин нагревают до 220°C, а затем перегоняют на трубке с шаровым расширением. При давлении 0,03 гПа таким путем отгоняют 10 г ангидрида 3-бром-4-нитрофталевой кислоты. Полученный ангидрид растворяют в 120 мл диметилформамида и при 0°C медленно смешивают с 78,8 мл 0,5-молярного раствора борогидрида натрия в диметилформамиде. После выдержки в течение трех часов при 0°C осторожно добавляют 2н. соляную кислоту и экстрагируют этилацетатом. После промывки раствором бикарбоната калия, сушки (Na₂SO₄) и упаривания этилацетатной фазы получают 6,6 г 4-бром-5-нитрофталида. 6,6 г этого 4-бром-5-нитрофталида растворяют в 45 мл этанола и добавляют по каплям к нагретой до 60°C и тщательно перемешанной смеси, полученной из 65 г сульфата железа (II), 220 мл воды и 65 мл аммиака (33%-ного). После выдержки в течение 2 ч при 60°C смесь экстрагируют пятикратным смешением с 200 мл диэтилового эфира. Диэтильэфирные фазы упаривают, получая в виде остатка 4,1 г 4-бром-5-аминофталида, $t_{пл}$ 176-180°C.

6-Бром-5-аминофталид.

Ангидрид 4-бром-5-нитрофталевой кислоты получают аналогично описанной выше методике из 4-бром-5-нитро-1,2-ксилола. Кипячением с этанолом из этого ангидрида получают смесь 2-бром-6-этоксикарбонил-3-нитробензойной и 3-бром-2-этоксикарбонил-4-нитробензойной кислот.

К 7,2 мл 0,66-молярного раствора диметилформамида в дихлорметане при 0°C по каплям острожно добавляют 1,2 мл оксалилхлорида. Полученный раствор перемешивают в течение 1 ч при 0°C и в течение 5 мин при комнатной температуре. Полученный после упаривания в вакууме остаток суспендируют в 7 мл ацетонитрила, охлаждают до -35°C и по каплям смешивают с 1,5 г смеси сложных эфиров. После выдержки в течение 1 ч при той же температуре реакционную смесь охлаждают до -70°C и по каплям добавляют 2,4 мл 2-молярного раствора борогидрида натрия в диметилформамиде. Полученную смесь перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре, добавляют воду, подщелачивают карбонатом калия и экстрагируют диэтиловым эфиром. Диэтильэфирную фазу сушат (Na₂SO₄) и упаривают. Таким путем получают смесь 5-бром-6-нитрофталида и 6-бром-5-нитрофталида, которую разделяют на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (95:5). Восстановление до аминаофталида осуше-

ствляют по описанной выше методике, получая 6-бром-5-аминофталид, $t_{пл}$ 235-241°C.

5-Амино-3-(1-пропенил)фталид.

5 г 2-бром-4-нитробензойной кислоты путем 2-часового кипячения с 30 мл тионилхлорида и отгонки избытка последнего переводят в хлорангидрид кислоты, который растворяют в 50 мл тетрагидрофурана и по каплям добавляют к раствору 3 мл аллиламина в 20 мл тетрагидрофурана. После выдержки в течение 20 ч при комнатной температуре распределяют между 1н. соляной кислотой и этилацетатом, этилацетатную фазу промывают водой, сушат (Na₂SO₄) и упаривают. Остаток кристаллизуют с помощью гексана. Таким путем получают 5,6 г аллиламида 2-бром-4-нитробензойной кислоты, $t_{пл}$ 98-100°C.

Этот материал растворяют в 35 мл этанола и добавляют по каплям к нагретой до 60°C и тщательно перемешанной смеси, полученной из 50 г сульфата железа (II), 170 мл воды и 50 мл аммиака (33%-ного). После выдержки в течение 2 ч при 60°C смесь экстрагируют пятикратным смешением с 200 мл диэтилового эфира, диэтильэфирные фазы упаривают и остаток кристаллизуют с помощью гексана. Таким путем получают 3,1 г аллиламида 4-амино-2-бромбензойной кислоты, $t_{пл}$ 115-117°C.

11 г этого аллиламида 4-амино-2-бромбензойной кислоты, 5,2 мл ацетонилацетона и 200 мг 4-толуолсульфоновой кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 ч со средством для отделения воды (водоотделителем). После этого раствор разбавляют этилацетатом, промывают 1н. соляной кислотой, а затем раствором карбоната калия, сушат (Na₂SO₄) и упаривают. Остаток кристаллизуют с помощью гексана. Таким путем получают 13,4 г N-аллил-2-бром-4-(2,5-диметилпиррол-1-ил) бензамида, $t_{пл}$ 136-138°C.

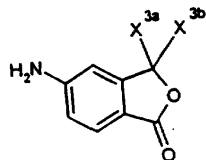
3 г N-аллил-2-бром-4-(2,5-диметилпиррол-1-ил)бензамида в 100 мл диметоксиэтана смешивают при -70°C с 14,2 мл 1,4-молярного раствора бутиллития в гексане. После выдержки в течение 30 мин при -70°C добавляют 1,63 мл кротонового альдегида. Раствору дают нагреться до комнатной температуры, после чего перемешивают в течение 20 ч, добавляют 50 мл 50%-ной уксусной кислоты и в течение 6 ч нагревают до 60°C. После этого разбавляют водой, экстрагируют этилацетатом и этилацетатную фазу промывают раствором карбоната калия. Этилацетатную фазу сушат (Na₂SO₄) и упаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (98:2), получая 1,1 г кристаллического 5-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-3-(1-пропенил)фталида, $t_{пл}$ 91-95°C.

1,1 г 5-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-3-(1-пропенил)фталида, 8,56 г гидрохлорида гидроксил-амина и 4,58 г гидроксида калия в 75 мл смеси этанол/вода (в объемном соотношении 16:6,8)

нагревают в течение 24 ч при 120°C. Растворитель отгоняют, остаток смешивают с водой и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатную фазу сушат (Na₂SO₄), упаривают и хроматографируют на силикагеле с использованием дихлорметана/метанола (99:1), получая 640 мг 5-амино-3-(1-пропенил)фталида, $t_{пл}$ 125-130°C.

Аналогичным путем получают фталиды, указанные в табл. 4.

Таблица 4



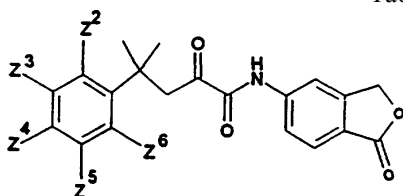
X ^{3a} /X ^{3b}	$t_{пл}$, °C
CH ₃ /H	152-156
CH ₃ /CH ₃	94-97
C ₂ H ₅ /H	137-140
C ₂ H ₅ /C ₂ H ₅	95-96
CH=CH ₂ /H	89-93
-(CH ₂) ₄ -	105-110

4-Бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталид.

412 мг 4-метил-4-фенил-2-оксовалериановой кислоты растворяют в 10 мл диметилацетамида и при -8°C смешивают в атмосфере аргона с 261 мг тионилхлорида. После перемешивания в течение 20 мин при температуре в интервале от -3 до +3°C добавляют 228 мг 4-бром-5-аминофталида. Затем перемешивают в течение 1,5 ч при комнатной температуре, после чего смешивают с водой, экстрагируют этилацетатом, органическую фазу промывают водой, сушат (Na₂SO₄) и после выпаривания растворителя и обработки диэтиловым эфиром получают 360 мг 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, $t_{пл}$ 150-152°C.

Аналогично описанной выше методике получения 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида получают соединения, представленные в табл. 5 и 6.

Таблица 5



Пример	Z ⁿ , Z≠H	$t_{пл}$, °C
	Z ² : I	205-207
	Z ³ : Cl	170-171
	Z ³ : Br	168-169
	Z ³ : I	155-157

5-[3-(1-Фенилциклопропил)-2-оксопропиониламино]фталид.

Получают по аналогичной методике, описанной для получения 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, из 5-

аминофталида и 3-(1-фенилциклопропил)-2-оксопропионовой кислоты, $t_{пл}$ 132-138°C.

5-[3-(1-Фенилциклобутил)-2-оксопропиониламино]фталид.

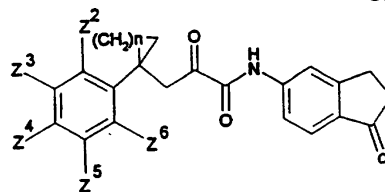
Получают по аналогичной методике, описанной для получения 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, из 5-аминофталида и 3-(1-фенилциклобутил)-2-оксопропионовой кислоты, $t_{пл}$ 142-146°C.

5-[3-(1-Фенилциклогексил)-2-оксопропиониламино]фталид.

Получают по аналогичной методике, описанной для получения 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, из 5-аминофталида и 3-(1-фенилциклогексил)-2-оксопропионовой кислоты, $t_{пл}$ 120-123°C.

Так же получают соединения, представленные в табл. 6.

Таблица 6



Пример	n	Z ⁿ (≠H)	$t_{пл}$, °C
	1	3-F	142-146
	1	2-Cl	148-151
	1	4-Cl	161-170
	1	2-Br	172-178
	1	3-Br	152-159
	1	2,4-Cl ₂	135-138
	1	3-OCH ₃	140-153
	1	3-CF ₃	166-170
	3		140-144
	3	4-CH ₃	масло
	4	4-OCH ₃	129-130

6-[3-(1-Фенилциклопропил)-2-оксопропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

Получают по аналогичной методике, описанной для получения 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, из 6-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-она и 3-(1-фенилциклопропил)-2-оксопропионовой кислоты, $t_{пл}$ 197-200°C.

6-[3-(1-Фенилциклобутил)-2-оксопропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

Получают аналогично 6-[3-(1-фенилциклопропил)-2-оксопропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону с использованием 3-(1-фенилциклобутил)-2-оксопропионовой кислоты, $t_{пл}$ 155-156°C.

6-[3-(1-Фенилциклогексил)-2-оксопропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

Получают аналогично 6-[3-(1-фенилциклопропил)-2-оксопропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону с использованием 3-(1-фенилциклогексил)-2-оксопропионовой кислоты, $t_{пл}$ 132-134°C.

5-(4,4-Диметил-2-оксо-5-гексеноиламино)фталид.

Получают по аналогичной методике, описанной для получения 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, из 5-аминофталида и 4,4-диметил-2-оксо-5-гексеновой кислоты, $t_{пл}$ 103-104°C.

6-Бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталид.

Аналогично предыдущему примеру из 2,0 г 4-метил-4-фенил-2-оксовалериановой кислоты и 1,11 г 6-бром-5-аминофталида с 1,27 г тионилхлорида в 60 мл диметилацетамида получают 1,7 г 6-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, $t_{пл}$ 148-150°C.

5-[4-(4-Иод-2-метоксифенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]фталид.

Получают по аналогичной методике, описанной для получения 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, из 5-аминофталида и 4-(4-иод-2-метоксифенил)-4-метил-2-оксовалериановой кислоты в виде пены.

5-[4-(4-Иодфенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]фталид.

Получают по аналогичной методике, описанной для получения 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, из 5-аминофталида и 4-(4-иодфенил)-4-метил-2-оксовалериановой кислоты в виде масла.

5-[4-(3-Иодфенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]фталид.

Получают по аналогичной методике, описанной для получения 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, из 5-аминофталида и 4-(3-иодфенил)-4-метил-2-оксовалериановой кислоты, $t_{пл}$ 160-161°C.

5-[4-(4-Бром-2-метоксифенил)-2-оксовалероиламино]фталид.

Получают по аналогичной методике, описанной для получения 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, из 5-аминофталида и 4-(4-бром-2-метоксифенил)-2-оксовалериановой кислоты, $t_{пл}$ 136-140°C.

5-[3-(1-Фенилциклопентил)-2-оксопропиониламино]фталид.

Получают по аналогичной методике, описанной для получения 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, из 5-аминофталида и 3-(1-фенилциклопентил)-2-оксопропионовой кислоты, $t_{пл}$ 140-144°C.

6-[4-(5-Фтор-2-метоксифенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

Получают по аналогичной методике, описанной для получения 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, из 4-метил-2,3-бензоксазин-1-она и 4-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-метил-2-оксовалериановой кислоты, $t_{пл}$ 171-173°C.

6-[4-(5-Фтор-2-метоксифенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-этил-2,3-бензоксазин-1-он.

Получают по аналогичной методике, описанной для получения 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, из 4-этил-2,3-бензоксазин-1-она и 4-(5-фтор-2-метоксифенил)-4-метил-2-оксовалериановой кислоты, $t_{пл}$ 157-158°C.

6-Амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

60 г 2-метил-5-нитроацетофенона, 38,5 г 2,2-диметил-1,3-пропандиола и 6 г п-толуолсульфоновой кислоты кипятят в 1 л толуола с водоотделителем до окончания образования воды. Раствор промывают бикарбонатом калия, сушат (Na_2SO_4) и упаривают. Из пентана получают 71,7 г кристаллического кетала. Последний, как описано выше для получения 4-бром-5-аминофталида, окисляют в 1,5 л пиридина и 4,5 л воды с добавлением 350 г перманганата калия. В результате получают 56,4 г 4-нитро-2-(2,5,5-триметил-1,3-диоксан-2-ил)бензойной кислоты.

52 г этой кислоты гидрируют в 500 мл метанола и 500 мл этилацетата в присутствии 10 г палладия на угле (10%-ного). Таким путем из пентана получают 45,5 г кристаллического амिनосоединения.

10 г этого амина в течение 2 ч кипятят с обратным холодильником с 100 мл концентрированной соляной кислоты. Растворитель выпаривают в вакууме и остаток в течение 12 ч кипятят с обратным холодильником с 15,7 г гидрохлорида гидроксилamina, 8,4 г гидроксида калия, 120 мл этанола и 50 мл воды. Разбавляют водой и кристаллы отфильтровывают вакуум-фильтрацией. После сушки получают 3,5 г 6-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-она, $t_{пл}$ 291-296°C.

6-Амино-4-этил-2,3-бензоксазин-1-он.

Получают аналогичным путем из 2-метил-5-нитропропиофенона, $t_{пл}$ 89-93°C.

6-Амино-1-метил-1Н-бензотриазол.

Способ получения описан в Heterocycles 36, 259 (1993).

5-Аминобенз[1.2.5]оксадиазол.

Способ получения описан в Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, 22, 33, 36, 37 (1964).

5-Аминобенз[1.2.5]тиадиазол.

Способ получения описан в J. Heterocycl. Chem. 11, 777 (1974).

5-Амино-1-инданон.

Способ получения описан в J. Org. Chem. 27, 70 (1962).

6-Амино-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинон.

Способ получения описан в J. Org. Chem. 27, 70 (1962).

6-Амино-3,4-дигидро-1Н-2-бензопиран-1-он.

Получают каталитическим гидрированием (палладий на угле) в этаноле из соответствующего нитросоединения (Canad. J. Chem. 61, 2643 (1983)).

Приведенные ниже примеры более подробно поясняют настоящее изобретение. Другие соединения получают с использованием гомологичных/аналогичных реагентов. Необходимые исходные соединения описаны выше в разделе "Получение исходных соединений".

Пример 1 (вариант 1 способа). 4-Бром-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталид.

350 мг 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида растворяют в атмосфере аргона в 15 мл диметилформамида и при охлаждении льдом смешивают с 0,77 мл трифторметилтриметилсилана и 350 мг карбоната цезия. После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре добавляют 5 мл 1-молярного раствора тетрабутиламонийфторида в тетрагидрофуране и несколько капель воды и один час перемешивают при комнатной температуре. После добавления 100 мл воды экстрагируют этилацетатом, органическую фазу сушат (Na_2SO_4) и упаривают. Таким путем получают 250 мг 4-бром-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталида, $t_{\text{пл}}$ 187-194°C.

Пример 2. 6-Бром-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталид.

Получают аналогично примеру 1 из 1,6 г 6-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, 3,5 мл трифторметилтриметилсилана и 1,6 г карбоната цезия, $t_{\text{пл}}$ 205-210°C.

Пример 3. 5-(2-Гидрокси-4-метил-2-пентафторэтил-4-фенилвалероиламино)фталид.

Получают аналогично примеру 1 из 20 мг 5-(4-метил-2-оксо-4-фенилвалероиламино)фталида, 0,1 мл триметилпентафторэтилсилана и 20 мг карбоната цезия, $t_{\text{пл}}$ 187-189°C.

Пример 4. 5-[2-Гидрокси-4-(3-метоксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид.

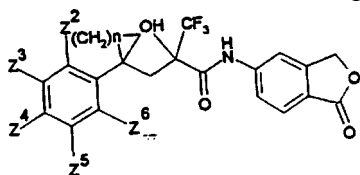
Получают аналогично примеру 1 из 30 мг 5-[4-(3-метоксифенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]фталида, 0,13 мл трифторметилтриметилсилана и 30 мг карбоната цезия, $t_{\text{пл}}$ 173-178°C.

Пример 5. 5-(2-Гидрокси-4,4-диметил-2-трифторметил-5-гексеноиламино)фталид.

Получают аналогично примеру 1 из 200 мг 5-(4,4-диметил-2-оксо-5-гексеноиламино)фталида, 0,22 мл трифторметилтриметилсилана и 258 мг карбоната цезия, $t_{\text{пл}}$ 153-157°C.

Аналогично примеру 1 получают соединения, представленные в табл. 7.

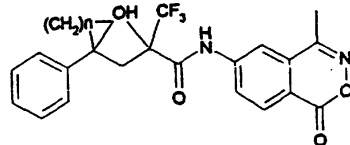
Таблица 7



Пример	n	Z ⁿ (≠H)	t _{пл} (°C)	Изомерия
6	1		168-175	рацемат
7	1		172-179	(+)-энантиомер
8	1		172-179	(-)-энантиомер
9	1	3-F	155-158	рацемат
10	1	2-Cl	192-194	рацемат
11	1	4-Cl	148-154	рацемат
12	1	4-Cl	174-176	(+)-энантиомер
13	1	4-Cl	173-175	(-)-энантиомер
14	1	2-Br	163-165	рацемат
15	1	3-Br	189-191	рацемат
16	1	2,4-Cl ₂	216-218	рацемат
17	1	2-OCH ₃	200-208	(+)-энантиомер
18	1	2-OCH ₃	195-208	(-)-энантиомер
19	1	3-OCH ₃	225-228	рацемат
20	1	3-CF ₃	152-163	рацемат
21	2		182-188	рацемат
22	2		187-192	(+)-энантиомер
23	2		188-192	(-)-энантиомер
24	3		106-112	(+)-энантиомер
25	3	4-CH ₃	179-183	рацемат
26	4		165-171	рацемат
27	4		170-174	(+)-энантиомер
28	4		170-174	(-)-энантиомер

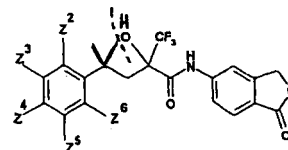
Используя в примере 1 6-амино-4-метилбензоксазинон вместо аминокфталида, получают представленные в табл. 8 и 9 соединения.

Таблица 8



Пример	n	t _{пл} , °C	Изомерия
29	1	78-84	рацемат
30	1	227-235	(+)-энантиомер
31	1	230-239	(+)-энантиомер
32	2	174-184	рацемат
33	4	185-187	рацемат
34	4	90-97	(+)-энантиомер
35	4	90-96	(+)-энантиомер

Таблица 9



Пример	Z ⁿ , (≠H)	t _{пл} , °C
36	Z ² : I	аморфное
37	Z ³ : Cl	174
38	Z ³ : Br	182-183
39	Z ³ : I	190-191

Пример 40. 6-(2-Гидрокси-2,4-диметил-4-фенилвалероиламино)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

72 мг 6-(4-метил-4-фенил-2-оксовалероиламино)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-она в 4 мл тетрагидрофурана смешивают при 0°C с 3 мл метилмагнийбромида (3-молярного). По истечении 30 мин добавляют раствор хлорида аммония, органическую фазу отделяют, сушат и упаривают. После хроматографии на силикагеле

(гексан/этилацетат 1:1) получают 39 мг 6-(2-гидрокси-2,4-диметил-4-фенилвалериоламино)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-она, $t_{пл}$ 173-175°C.

Пример 41 (вариант 2 способа). 5-(2-Гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалериоламино)фталид.

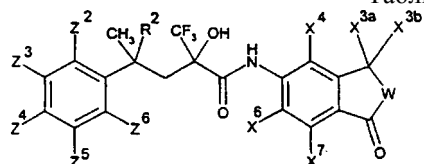
500 мг 2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалериановой кислоты (EP 0253500 (на имя Imperial Chemical Industries)) в 10 мл диметилацетамида смешивают при -15°C с 0,14 мл тионилхлорида. После перемешивания в течение 3 ч при -15°C добавляют 600 мг 5-аминофталотида (твердого). Раствор перемешивают в течение 2 ч при -15°C, а затем оставляют стоять на 18 ч при комнатной температуре, после чего смешивают с водой и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатную фазу сушат (Na_2SO_4) и упаривают. Остаток размешивают с диэтиловым эфиром и фильтруют вакуум-фильтрацией. Таким путем получают 290 мг 5-(2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалериоламино)фталотида, $t_{пл}$ 166-168°C.

Пример 42. 6-(2-Гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалериоламино)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

Получают аналогично примеру 41 из 784 мг 2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалериановой кислоты в 17 мл диметилацетамида и 500 мг 6-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-она, $t_{пл}$ 172-173°C.

Аналогично примеру 41 получают соединения, представленные в табл. 10.

Таблица 10



Пример	R ²	W	X ⁿ (*H)	Z ⁿ (*H)	t _{пл} (°C)	Измерения, соотв. [α] _D ²⁰ (c=0,5) (2) ³
43	H	O	X ^{3a} /X ^{3b} : H/CH ₃		175-185	смесь диастереомеров
44	H	O	X ^{3a} : H, X ^{3b} : CH ₃		175-178	+22,5
45	H	O	X ^{3a} : H, X ^{3b} : CH ₃		210-213	-74
46	H	O	X ^{3a} : CH ₃ , X ^{3b} : H		210-213	+69,5
47	H	O	X ^{3a} : CH ₃ , X ^{3b} : H		175-179	-21,5
48	H	O	X ^{3a} : C ₂ H ₅		169-174	
49	H	O	X ^{3a} : CH=CH ₂		162-174	
50	H	O	X ^{3a} : CH=CH ₂ -CH ₃		160-162	
51	H	O	X ^{3a} : CF ₃		156-166	
52	H	O	X ^{3a} =X ^{3b} : CH ₃		160-171	
53	H	O	X ^{3a} =X ^{3b} : C ₂ H ₅		172-176	
54	H	O	X ^{3a} +X ^{3b} : (CH ₂) ₄		168-170	
55	H	O	X ⁴ : Br		180-185	
56	CH ₃	O			159-162	
57	CH ₃	O	X ⁴ : Br		187-194	
58	CH ₃	O		Z ² : CH ₃	155-156	рацемат
59	CH ₃	O		Z ² : CH ₃	148-149	(+)-форма
60	CH ₃	O		Z ² : CH ₃	145-146	(-)-форма
61	CH ₃	O		Z ⁴ : CH ₃	189-190	
62	CH ₃	O		Z ³ =Z ⁴ : CH ₃	206-207	рацемат
63	CH ₃	O		Z ³ =Z ⁴ : CH ₃	207-209	(+)-форма
64	CH ₃	O		Z ³ =Z ⁴ : CH ₃	207-209	(-)-форма
65	CH ₃	O		Z ³ =Z ⁵ : CH ₃	154	рацемат
66	CH ₃	O		Z ³ =Z ⁵ : CH ₃	188-189	(+)-форма

67	CH ₃	O		Z ³ =Z ⁵ : CH ₃	188	(-)-форма
68	CH ₃	O		Z ³ /Z ⁴ : (CH ₂) ₃	171-173	
69	CH ₃	O		Z ³ /Z ⁴ : -CH=CH- -CH=CH-	218-219	
70	CH ₃	O		Z ⁴ : F	177-178	
71	CH ₃	O		Z ⁴ : Cl	184-185	
72	CH ₃	O		Z ⁴ : Br	177-179	
73	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃	134-135	рацемат
74	CH ₃	O		Z ⁴ : OCH ₃	183-184	
75	CH ₃	O		Z ² =Z ⁵ : OCH ₃	145	
76	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : CH ₃	126-127	рацемат
77	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : CH ₃	169-170	(+)-форма
78	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : CH ₃	169	(-)-форма
79	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : F	180-181	
80	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	140-141	
81	CH ₃	O		Z ⁴ : OCH ₃ , Z ⁵ : F	207	
82	CH ₃	O		Z ⁴ : OCH ₃ , Z ⁵ : F	178-179	
83	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	141	рацемат
84	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	106-108	+105,5 ⁽¹⁾
85	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	105-207	-97 ⁽¹⁾
86	H	S			189-191	
87	CH ₃	S			173-175	
88	H	CH ₂			161-162	
89	H	O-CH ₂ ⁽³⁾			192-195	
90	CH ₃	O		Z ⁴ : CH=CH ₂	190-192	рацемат
91	CH ₃	O		Z ⁴ : CN	230-233	рацемат
92	CH ₃	O		Z ⁴ : COCH ₃	174-176	рацемат
93	CH ₃	O		Z ⁴ : CONH ₂	130-132	рацемат
94	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	144-145	рацемат
95	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	176-177	(+)-энантиомер
96	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	177-178	-139,6

97	CH ₃	O		Z ² : Br, Z ⁴ : OCH ₃	197-198	рацемат
98	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : CN	135-136	рацемат
99	CH ₃	O		Z ² : NO ₂ , Z ⁴ : OCH ₃	202-206	рацемат
100	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : CH(CH ₃) ₂	135	рацемат
101	CH ₃	O		Z ³ : COCH ₃ , Z ⁴ : OCH ₃	213-214	рацемат

Примечания:

- (1) представленные в табл. 10 оптически активные соединения разделяют аналогично примеру 88;
- (2) в метаноле;
- (3) образование 1-изохроманона.

Пример 102. (+)- и (-)-5-[2-гидрокси-4-метил-4-(2-метоксифенил)-2-трифторметилвалериоламино]фталид.

Смесь энантиомеров из примера 73 разделяют хроматографией на хиральном носителе (CHIRALPAK AD[®], фирма DAICEL) с использованием гексана/2-пропанола/этанола (в объемном соотношении 900:25:25). В результате из 200 г рацемата получают 73 мг (-)-формы, $t_{пл}$ 136-137°C, $[\alpha]_D = -194,8^\circ$ (c=0,5 в хлороформе) и 59 мг (+)-формы, $t_{пл}$ 135-136°C, $[\alpha]_D = +192,2^\circ$ (c=0,5 в хлороформе).

Пример 103. 5-[2-Гидрокси-4-метил-4-(2-тиенил)-2-трифторметилвалериоламино]фталид и 5-[2-гидрокси-4-метил-4-(3-тиенил)-2-трифторметилвалериоламино]фталид.

Смесь 2-гидрокси-4-метил-4-(2-тиенил)-2-трифторметилвалериановой кислоты и 2-гидрокси-4-метил-4-(3-тиенил)-2-трифторметилвалериановой кислоты (9:1) превращают аналогично примеру 41 с использованием 5-аминофталотида. После хроматографического разделения изомеров по положению и разделения рацематов аналогично примеру 102 получают (+)-5-[2-гидрокси-4-метил-4-(2-тиенил)-2-трифторметилвалериоламино]фталид, $t_{пл}$ 166°C, $[\alpha]_D = +163,6^\circ$ (c=0,5 в хлороформе), (-)-5-[2-гидрокси-4-метил-4-(2-тиенил)-2-трифторметил-

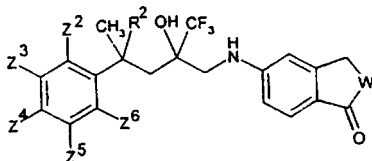
валероиламино]фталид, $t_{пл}$ 166°C, $[\alpha]_D = -160,8^\circ$ ($c = 0,5$ в хлороформе), (+)-5-[2-гидрокси-4-метил-4-(3-тиенил)-2-трифторметилвалероиламино]фталид, $t_{пл}$ 135°C, и (-)-5-[2-гидрокси-4-метил-4-(3-тиенил)-2-трифторметилвалероиламино]фталид, $t_{пл}$ 135°C.

Пример 104 (вариант 3 способа). 5-(2-Гидрокси-4-фенил-2-трифторметилпентиламино)фталид.

760 мг 5-ацетамидофталида в 20 мл диметилформамида смешивают при 0°C с 144 мг гидрида натрия (80%-ного в минеральном масле) и по истечении 20 мин - с 800 мг (2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилпентилового) эфира 4-толуолсульфоновой кислоты. После выдержки в течение 16 ч при 60°C растворитель выпаривают в вакууме, остаток растворяют в этилацетате, промывают водой, сушат (Na_2SO_4) и упаривают. В результате хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана/этилацетата (2:1) получают 266 мг 5-(2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилпентиламино)фталида, $t_{пл}$ 110°C.

Аналогично примеру 104 получают соединения, представленные в табл. 11.

Таблица 11



Пример	R ²	W	Z ⁿ (*H)	t _{пл} (°C)	Изомерия, соотв. $[\alpha]_D$ ($c=0,5$) ⁽²⁾
105	H	O		110	рацемат
106	H	O		123	+18,6
107	H	O		123	-18,4
108	CH ₃	O		139-140	рацемат
109	CH ₃	O		159-160	+12,0 ⁽⁴⁾
110	CH ₃	O		160-161	-12,5 ⁽⁴⁾
111	CH ₃	O	Z ^A : F	148-149	рацемат
112	CH ₃	O	Z ^A : F	162-164	+9,0
113	CH ₃	O	Z ^A : F	162-164	-6,7
114	CH ₃	O	Z ^Z : OCH ₃ , Z ^Z : F	148-149	
115	H	CH ₂		161-162	
116	H	OCH ₂ ⁽³⁾		127-128	

Примечания:

⁽¹⁾ представленные в табл. 11 оптически активные соединения разделяют аналогично примеру 102;

⁽²⁾ в метаноле;

⁽³⁾ образование 1-изохроманона;

⁽⁴⁾ в хлороформе.

Пример 117. 4-Этил-6-(2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилпентиламино)-2,3-бензоксазин-1-он.

Это соединение получают аналогично примеру 104 из 151 мг 6-ацетамидо-4-этил-2,3-бензоксазин-2-она, 208 мг (2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилпентилового) эфира 4-толуолсульфоновой кислоты и 36 мг гидрида натрия, $t_{пл}$ 161-163°C.

Пример 118. 1-(4-Нитро-3-трифторметиланилино)-4-фенил-2-трифторметил-2-пентанол.

100 мг 4-нитро-3-трифторметилацетанилида в 2 мл диметилформамида смешивают при 0°C с 12 мг гидрида натрия (80%-ного в минеральном масле) и по истечении 20 мин - с 150 мг 2-(2-фенилпропил)-2-трифторметилоксирана.

Перемешивают в течение 16 ч при 60°C, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. После промывки водой этилацетатную фазу сушат (Na_2SO_4) и упаривают. Таким путем получают 80 мг N-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероил)-4-нитро-3-трифторметиланилина, $t_{пл}$ 119-120°C. После разделения рацематов аналогично примеру 102 получают (-)-форму, $[\alpha]_D = -49,6^\circ$ ($c = 0,5$ в хлороформе), и (+)-форму, $[\alpha]_D = +48,8^\circ$ ($c = 0,5$ в хлороформе).

Пример 119 (вариант 4 способа). 6-(3-Гидрокси-3-метил-1-бутирил)-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталид.

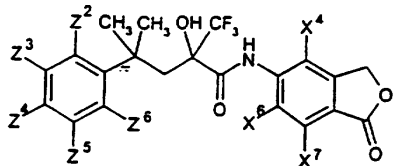
150 мг бромзамещенного соединения из примера 2 вместе с 30 мг 2-метил-3-бутирил-2-ола, 0,24 мг иодида меди (I) и 0,9 мг трифенилфосфина растворяют в 1,5 мл пиридина и в атмосфере аргона смешивают с 0,25 мг хлорида бис-трифенилфосфинпалладия (II). После 5-часового кипячения с обратным холодильником добавляют еще 30 мг 2-метил-3-бутирил-2-ола и кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч. Затем разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатную фазу сушат (Na_2SO_4) и упаривают. Сырой продукт хроматографируют на силикагеле. С использованием циклогексана/этилацетата (1:1) получают 60 мг кристаллического 6-(3-гидрокси-3-метил-1-бутирил)-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталида, $t_{пл}$ 162-168°C.

Пример 120. 6-Ацетил-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталид.

100 мг бромзамещенного соединения из примера 2 вместе с 95 мг трибутил(1-этоксвинил)олова и 8 мг хлорида бис-трифенилфосфинпалладия (II) растворяют в атмосфере аргона в 4 мл толуола. После 5-часового кипячения с обратным холодильником добавляют еще 45 мг хлорида бис-трифенилфосфинпалладия (II) и кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч. Затем добавляют 1н. соляную кислоту и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатную фазу сушат (Na_2SO_4) и упаривают. Сырой продукт перемешивают в течение 2 дней при комнатной температуре в 3 мл тетрагидрофурана и 3 мл 2н. соляной кислоты. После этого смешивают с водой и экстрагируют этилацетатом. После промывки водой сушат (Na_2SO_4) и упаривают. Остаток растирают с диэтиловым эфиром/пентаном, получая 21 мг кристаллического 6-ацетил-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталида, $t_{пл}$ 195-199°C.

Аналогично примерам 119 и 120 получают соединения, представленные в табл. 12.

Таблица 12



Пример	X ⁿ (*H)	Z ⁿ (*H)	t _{пл} (°C)
121	X ⁴ : CH=CH ₂		пена
122	X ⁶ : CH=CH ₂		191-197
123	X ⁶ : C(OC ₂ H ₅)=CH ₂		160-163
124	X ⁶ : C=C-CH ₂ OH		208-211
125	X ⁶ : C ₆ H ₅		160-163
126	X ⁶ :		157-158
127	X ⁶ : C ₆ H ₄ OCH ₃ (п-)		125-127
128		Z ³ : CH=CH ₂	178-180
129		Z ³ : C ₂ H ₅ (**)	152-153
130		Z ³ : COCH ₃ (***)	220
131		Z ³ : CN	112
132		Z ⁴ : CH=CH ₂	190-192
133		Z ⁴ : COCH ₃ (***)	205-207

Примечания:

(*) Получено каталитическим гидрированием из винилзамещенного соединения;

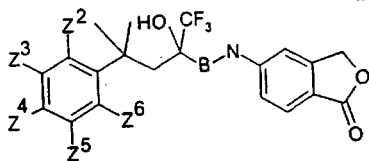
(**) получено мягким кислым гидролизом из простого енольного эфира.

Пример 134 (вариант 5 способа). 5-[4-(3-Фтор-4-гидроксибензил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид.

132 мг 5-[4-(3-фтор-4-метоксибензил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид (пример 82) растворяют в 15 мл дихлорметана и при 0°С смешивают с 1,2 мл 1-молярного раствора трибромида бора в дихлорметане. После выдержки в течение 16 ч при 0°С в смесь добавляют лед, этилацетат и бикарбонат калия и этилацетатную фазу отделяют, сушат (Na₂SO₄) и упаривают. Из этилацетата/диизопропилового эфира/гексана получают 120 мг 5-[4-(3-фтор-4-гидроксибензил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид, t_{пл} 139-140°С.

Аналогично примеру 134 получают соединения, представленные в табл. 13.

Таблица 13



Пример	B	Z ⁿ (*H)	t _{пл} (°C)	Изомерия, соотв. [α] _D (c=0,5) ⁽²⁾
135	C=O	Z ² : OH	222-224	
136	C=O	Z ⁴ : OH	228-230	
137	C=O	Z ² -Z ⁵ : OH	265-267	
138	C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : CH ₃	215-217	рацемат
139	C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : CH ₃	173-174	(+)-форма
140	C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : CH ₃	173-174	(-)-форма
141	C=O	Z ² : OH, Z ⁴ : F	240-242	
142	C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : F	201-202	
143	C=O	Z ⁴ : OH, Z ⁵ : F	242-243	
144	C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : Cl	220-221	
145	CH ₂	Z ² : OH, Z ⁵ : F	156-157	рацемат
146	CH ₂	Z ² : OH, Z ⁵ : F	157-159	+23,5
147	CH ₂	Z ² : OH, Z ⁵ : F	157-159	-18,7
148	C=O	Z ² : OH, Z ⁴ : Br	224-226	рацемат
149	C=O	Z ³ : NO ₂ , Z ⁴ : OH	167-169	рацемат
150	C=O	Z ³ : Cl, Z ⁴ : OH	168-169	рацемат
151	C=O	Z ³ : Br, Z ⁴ : OH	105	рацемат

Примечания:

(1) представленные в табл. 13 оптически активные соединения разделяют аналогично примеру 102;

(2) в метаноле.

Пример 152. 5-[4-(3-Фторфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид.

66 мг (3-фтор-4-гидроксибензил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламинофталид в течение 16 ч перемешивают с 126 мг карбоната калия и 108 мг 5-хлор-1-фенил-1Н-тетразола в 3 мл диметилформаида. Затем диметилформамид отгоняют в вакууме и остаток распределяют между 1н. соляной кислотой и этилацетатом. После промывки водой этилацетатную фазу сушат (Na₂SO₄) и упаривают и остаток хроматографируют на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (1:1). Полученный продукт гидрируют в 10 мл метанола в присутствии 30 мг палладия на угле (10%-ного). После удаления катализатора и выпаривания растворителя продукт хроматографируют на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (1:1). Таким путем получают 49 мг 5-[4-(3-фторфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид, t_{пл} 157°С.

Разделением рацематов аналогично примеру 102 получают (+)-форму с t_{пл} 140-141°С и (-)-форму с t_{пл} 141°С.

Пример 153. 5-[2-Гидрокси-4-метил-4-(3-толил)-2-трифторметилвалероиламино]фталид.

Это соединение получают аналогично предыдущему примеру из 57 мг 5-[2-гидрокси-4-(2-гидрокси-5-метилфенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид, t_{пл} 152-153°С.

Разделением рацематов аналогично примеру 102 получают (+)-форму с t_{пл} 148-149°С и (-)-форму с t_{пл} 145-146°С.

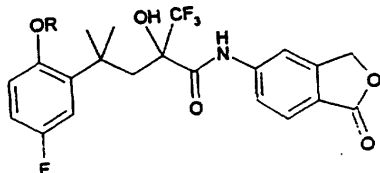
Пример 154. 5-[4-(5-Фтор-2-этоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид.

44 мг 5-[4-(5-фтор-2-гидроксибензил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид перемешивают в течение 24 ч

при комнатной температуре в 1 мл диметилформамида с 28 мг карбоната калия и 50 мг этилиодида. Затем смешивают с водой, экстрагируют этилацетатом, органическую фазу промывают водой, сушат (Na_2SO_4) и после выпаривания растворителя получают 35 мг 5-[4-(5-фтор-2-этоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталида, $t_{\text{пл}}$ 108°C.

Аналогично примеру 154 получают соединения, представленные в табл. 14.

Таблица 14



Пример	R	$t_{\text{пл}}$ (°C)	Изомерия, соотв. $[\alpha]_D$ (c=0,5) (2)
155	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	153-154	рацемат
156	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	152	рацемат
157	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	187-189	рацемат
158	CH_2CN	170-172	рацемат
159	$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	145	рацемат
160	$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	143	-131,5
161	$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	142-143	(+)-форма

Пример 162. 5-[4-(3-Хлор-4-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид.

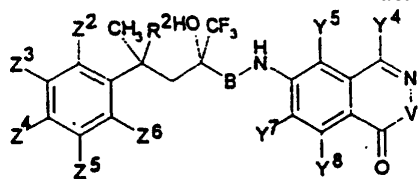
22 мг 5-[2-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталида перемешивают в течение 5 ч в 1,5 мл метанола с 20 мг N-хлорсукцинимидом. Затем смесь распределяют в ледяной воде, растворе гидрокарбоната натрия и этилацетате, этилацетатную фазу сушат и упаривают. Таким путем получают 20 мг 5-[4-(3-бром-4-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталида, температура плавления которого после перекристаллизации из изопропилового эфира составляет 189-191°C.

5-[4-(3-хлор-4-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид.

Получают аналогично примеру 134 из 5-[4-(3-хлор-4-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталида отщеплением группы простого эфира, $t_{\text{пл}}$ 105°C.

По описанным выше методам получают 2,3-бензоксазиновые и фталазиновые производные, представленные в табл. 15.

Таблица 15



Пример	R ²	V	Z ² (+H)	B	Y ⁴ (+H)	$t_{\text{пл}}$ (°C)	Изомерия, соотв. $[\alpha]_D$ (c=0,5) (2)
163	H	O		C=O	Y ⁴ : CH ₃	165-166	рацемат
164	H	O		C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	159-160	рацемат
165	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : CH ₃	185	+ 162
166	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : CH ₃	184-185	-182
167	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	148-153	рацемат
168	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	159-160	+ 173
169	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	159-160	-175
170	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	161-163	рацемат
171	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	173-175	-54,7 ⁽⁴⁾
172	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	173-175	+ 52,2
173	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	164	рацемат
174	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	190-191	(+)-форма
175	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	190-191	-161,3 (CHCl ₃)
176	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	165	рацемат
177	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	188-189	(+)-форма
178	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	187-188	-132,8 (CHCl ₃)
179	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	126-128	рацемат
180	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	170-171	-147,4
181	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	171	(+)-форма
182	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	C=O	Y ⁴ : CH ₃	182-184	рацемат
183	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	C=O	Y ⁴ : CH ₃	188-199	(+)-форма
184	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	C=O	Y ⁴ : CH ₃	197-198	-90,2
185	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	206-207	рацемат
186	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	194-198	(+)-форма
187	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	196-198	-122,2 (CHCl ₃)
188	CH ₃	O	Z ⁴ : CH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	222-223	рацемат
189	CH ₃	O	Z ⁴ : CH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	187-188	рацемат
190	CH ₃	O	Z ⁴ : CH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	160	-63,7
191	CH ₃	O	Z ⁴ : CH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	160	(+)-форма
192	CH ₃	O	Z ⁴ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	188-190	рацемат
193	CH ₃	O	Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	219-220	рацемат
194	CH ₃	O	Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	231-233	-49,3
195	CH ₃	O	Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	231-233	(+)-форма
196	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : CF ₃	175-183	
197	CH ₃	NH		C=O	Y ⁴ : CH ₃		
198	CH ₃	NCH ₃		C=O	Y ⁴ : CH ₃		
199	CH ₃	O	Z ² : OH, Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	234-236	рацемат
200	CH ₃	O	Z ² : OH, Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	232-234	(+)-форма
201	CH ₃	O	Z ² : OH, Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	232-234	-34,1
202	CH ₃	O	Z ² : OH, Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	248-250	рацемат
203	CH ₃	O	Z ² : NO ₂ , Z ⁴ : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	215-217	рацемат
204	H	O		CH ₂	Y ⁴ : CH ₃	148-149	рацемат
205	CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ : CH ₃	132-133	рацемат
206	CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ : C ₂ H ₅	121-122	рацемат

Примечания:

(1) представленные в табл. 15 оптически активные соединения разделяют аналогично примеру 102; (2) в метаноле.

Пример 207. 5-(2-Гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)бензо[1.2.5]оксадиазол.

Это соединение получают аналогично примеру 41 из 2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалериановой кислоты и 5-аминобензо[1.2.5]оксадиазола, $t_{\text{пл}}$ 192°C.

Пример 208. 5-(2-Гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)бензо[1.2.5]гиадиазол.

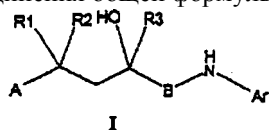
Это соединение получают аналогично примеру 41 из 2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалериановой кислоты и 5-аминобензо[1.2.5]гиадиазола, $t_{\text{пл}}$ 166-167°C.

Пример 209. 6-(2-Гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)-1-метилбензотриазол.

Это соединение получают аналогично примеру 41 из 2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалериановой кислоты и 6-амино-1-метилбензотриазола, $t_{\text{пл}}$ 194-196°C.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения общей формулы I



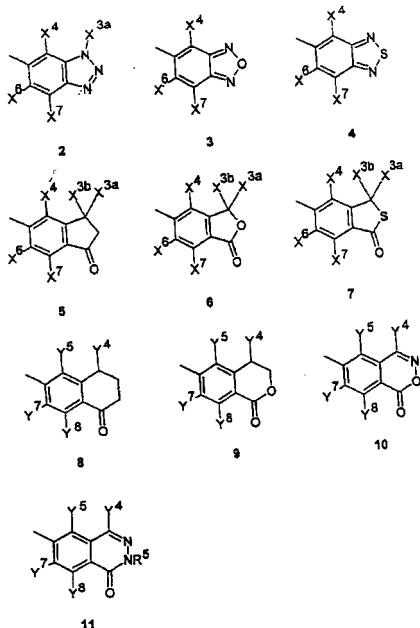
в которой R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными и обозначают атом водорода, C_1 - C_5 алкильную группу или атом галогена, а также вместе с С-атомом цепи образуют кольцо, имеющее в общей сложности 3-7 членов,

R^3 обозначает C_1 - C_5 алкильную группу или частично либо полностью фторированную C_1 - C_5 алкильную группу,

А обозначает моно- либо бициклическое карбоциклическое или гетероциклическое ароматическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими остатками, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_5 алкильных групп, C_2 - C_5 алкенильных групп $-CR^5=CR^6R^7$, где R^5 , R^6 и R^7 являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга обозначают атомы водорода или C_1 - C_5 алкильные группы, гидроксигрупп, гидроксигрупп, которые несут C_1 - C_{10} ацильную группу, C_3 - C_{10} карбалкоксиалкильную группу, C_2 - C_5 цианалкильную группу, незамещенную либо замещенную C_3 - C_{10} аллильную группу, незамещенную либо замещенную C_3 - C_{10} пропаргильную группу, C_2 - C_5 алкоксиалкильную группу, частично либо полностью замещенную атомами фтора C_1 - C_5 алкильную группу, а также выбранными из циано- либо нитрогруппы, C_1 - C_5 алкоксигрупп, C_1 - C_5 алкилтиогрупп, моно- либо дизамещенных C_1 - C_{10} аминогрупп или частично либо полностью фторированных C_1 - C_5 алкильных групп,

В обозначает карбонильную или CH_2 -группу и

Ag обозначает кольцевую систему, выбранную из следующей группы общих субформул 2-11



где остатки X^{3a} , X^4 , X^6 , X^7 (в субформуле 2), X^4 , X^6 , X^7 (в субформулах 3 и 4), X^{3a} , X^{3b} , X^4 , X^6 , X^7 (в субформулах 5, 6 и 7) или Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (в субформулах 8, 9, 10 и 11) являются одинаковыми или различными и выбраны из атомов водорода, C_1 - C_5 алкильных групп, которые дополнительно также могут содержать гидроксигруппу, необязательно этерифицированную C_1 - C_5 алкильной группой до простого эфира или C_1 - C_5 алканоильной группой до сложного эфира, частично либо полностью фторированных C_1 - C_5 алкильных групп, C_2 - C_5 алкенильных групп $-CR^5=CR^6R^7$, где R^5 , R^6 и R^7 имеют вышеуказанные значения, алкинильных групп $-C\equiv CR^5$, где R^5 имеет вышеуказанные значения,

остатки X^{3a} и X^{3b} далее вместе с С-атомом сконденсированной с бензольным ядром кольцевой системы 5, 6 или 7 могут образовывать кольцо, имеющее в общей сложности 3-7 членов, и, кроме того, значения остатков X^4 , X^6 , X^7 (в субформулах 2, 3, 4, 5, 6 и 7) или Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (в субформулах 8, 9, 10 и 11) выбраны из атомов галогена, гидроксигрупп, C_1 - C_5 алкоксигрупп или C_1 - C_5 алканоильных групп,

а также в случае, когда В означает CH_2 -группу, физиологически приемлемые соли соединений общей формулы I с кислотами.

2. Соединения общей формулы I по п.1 в форме рацемата или смеси диастереомеров.

3. Соединения общей формулы I по п.1 в форме разделенных оптических изомеров.

4. Соединения общей формулы I по п.1, отличающиеся тем, что R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными и обозначают атом водорода, метильную либо этильную группу или же вместе с С-атомом цепи образуют циклопропильное кольцо.

5. Соединения общей формулы I по п.1, отличающиеся тем, что R^3 обозначает C_1 - C_5 перфторалкильную группу.

6. Соединения общей формулы I по п.1, отличающиеся тем, что А представляет собой бензольное, нафталиновое либо тиофеновое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими остатками, выбранными из атомов фтора, атомов хлора, атомов брома, метильных групп, этильных групп, виниловых групп, гидроксигрупп, метоксигрупп и этоксигрупп.

7. Соединения общей формулы I по п.1, отличающиеся тем, что X^{3a} обозначает атом водорода или C_1 - C_5 алкильную группу.

8. Соединения общей формулы I по п.1, отличающиеся тем, что X^{3a} и X^{3b} являются одинаковыми или различными и обозначают атом водорода или C_1 - C_5 алкильную группу.

9. Соединения общей формулы I по п.1, отличающиеся тем, что X^4 , X^6 и X^7 являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга обозначают атом водорода или атом галогена.

10. Соединения общей формулы I по п.1, отличающиеся тем, что Y^4 обозначает C_1-C_5 алкильную группу или C_1-C_5 перфторалкильную группу.

11. Соединения общей формулы I по п.1, отличающиеся тем, что Y^5 , Y^7 и Y^8 являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга обозначают атом водорода или атом галогена.

12. Соединения общей формулы I по п.1, отличающиеся тем, что R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными и обозначают атом водорода, метильную либо этильную группу или же вместе с C-атомом цепи образуют циклопропильное кольцо, R^3 обозначает C_1-C_5 перфторалкильную группу, А представляет собой бензольное, нафталиновое либо тиофеновое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими остатками, выбранными из атомов фтора, атомов хлора, атомов брома, метильных групп, этильных групп, виниловых групп, гидроксигрупп, метоксигрупп и этоксигрупп, и либо X^{3a} обозначает атом водорода или C_1-C_5 алкильную группу, либо X^{3a} и X^{3b} являются одинаковыми или различными и обозначают атом водорода или C_1-C_5 алкильную группу и X^4 , X^6 и X^7 являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга обозначают атом водорода или атом галогена или Y^4 обозначает C_1-C_5 алкильную группу или C_1-C_5 перфторалкильную группу и Y^5 , Y^7 и Y^8 являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга обозначают атом водорода или атом галогена, а другие заместители имеют все указанные для формулы I значения.

13. Соединения общей формулы I по п.1, где Ag представляет собой кольцевую систему субформулы 6.

14. Соединения общей формулы I по п.1, где Ag представляет собой кольцевую систему субформулы 7.

15. Соединения общей формулы I по п.1, где Ag представляет собой кольцевую систему субформулы 10.

16. Соединения общей формулы I по п.1, где Ag представляет собой кольцевую систему субформулы 11.

17. Соединения общей формулы I по п.1, а именно

- 4-бром-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталид,
- 6-бром-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталид,
- 5-(2-гидрокси-4-метил-2-пентафторэтил-4-фенилвалероиламино)фталид,
- 5-[2-гидрокси-4-(3-метоксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[2-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[2-гидрокси-4-(2-гидроксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,

- 5-[4-(2-фторфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[4-(4-фторфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[4-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[2-гидрокси-4-метил-4-(4-толил)-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[2-гидрокси-4-метил-4-(3-толил)-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[4-(4-цианфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[4-(3,4-диметилфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[4-(3,5-диметилфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[2-гидрокси-4-(2-метокси-5-метилфенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[4-(5-фтор-2-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[2-гидрокси-4-(2-гидрокси-5-метилфенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[4-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[4-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[4-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-(2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталид,
- 5-[2-гидрокси-4-(2-метоксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[4-(5-хлор-2-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-(2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилпентиламино)фталид,
- 5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилпентиламино)фталид,
- 5-[4-(4-фторфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилпентиламино]фталид,
- 5-[4-(5-фтор-2-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилпентиламино]фталид,
- 6-ацетил-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталид,
- 5-[4-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 5-[4-(3-фторфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид,
- 6-(3-гидрокси-3-метил-1-бутинил)-5-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)фталид,

6-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
6-(2-гидрокси-4-метил-4-фенил-2-трифторметилвалероиламино)-4-трифторметил-2,3-бензоксазин-1-он,

4-этил-6-(2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметилпентиламино)-2,3-бензоксазин-1-он,

4-этил-6-[2-гидрокси-4-(2-метоксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[2-гидрокси-4-(2-метоксифенил)-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

4-этил-6-[2-гидрокси-4-метил-4-(4-метилфенил)-2-трифторметилвалероиламино]-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]-4-этил-2,3-бензоксазин-1-он,

4-этил-6-[4-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

1-(4-нитро-3-трифторметиланилино)-4-фенил-2-трифторметил-2-пентанол,

5-(2-гидрокси-4,4-диметил-2-трифторметил-5-гексеноиламино)фталид,

5-[2-гидрокси-3-(1-фенилциклопропил)-2-трифторметилпропиониламино]фталид,

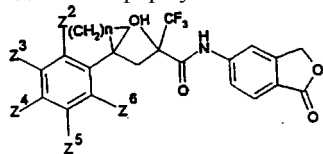
5-[2-гидрокси-3-(1-фенилциклобутил)-2-трифторметилпропиониламино]фталид,

5-[2-гидрокси-3-(1-фенилциклогексил)-2-трифторметилпропиониламино]фталид,

6-(2-гидрокси-2,4-диметил-4-фенилвалероиламино)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

5-[4-(3-хлор-4-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифторметилвалероиламино]фталид.

18. Соединения общей формулы I по п.1, а именно соединения формулы

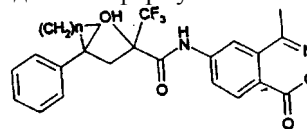


где

n	Z ⁿ (≠H)	Изомерия
1		рацемат
1		(+)-энантиомер
1		(-)-энантиомер
1	3-F	рацемат
1	2-Cl	рацемат
1	4-Cl	рацемат
1	4-Cl	(+)-энантиомер
1	4-Cl	(-)-энантиомер
1	2-Br	рацемат
1	3-Br	рацемат
1	2,4-Cl ₂	рацемат
1	2-OCH ₃	(+)-энантиомер
1	2-OCH ₃	(-)-энантиомер
1	3-OCH ₃	рацемат

1	3-CF ₃	рацемат
2		рацемат
2		(+)-энантиомер
2		(-)-энантиомер
3		(+)-энантиомер
3	4-CH ₃	рацемат
4		рацемат
4		(+)-энантиомер
4		(-)-энантиомер

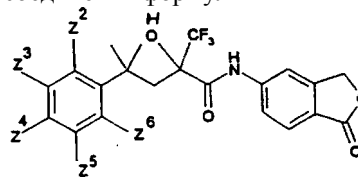
19. Соединения общей формулы I по п.1, а именно соединения формулы



где

n	Изомерия
1	рацемат
1	(+)-энантиомер
1	(+)-энантиомер
2	рацемат
4	рацемат
4	(+)-энантиомер
4	(+)-энантиомер

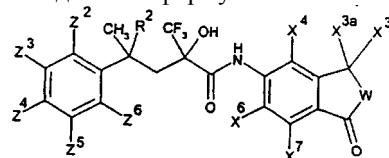
20. Соединения общей формулы I по п.1, а именно соединения формулы



где

Z ⁿ (≠H)	
Z ² :	I
Z ³ :	Cl
Z ³ :	Br
Z ³ :	I

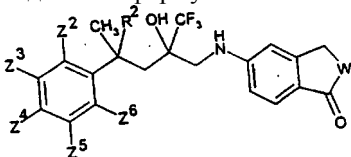
21. Соединения общей формулы I по п.1, а именно соединения формулы



где

R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	Изомерия
H	O	X ^{3a} /X ^{3b} : H/CH ₃		смесь диастереомеров
H	O	X ^{3a} : H, X ^{3b} : CH ₃		(+)-форма
H	O	X ^{3a} : H, X ^{3b} : CH ₃		(-)-форма
H	O	X ^{3a} : CH ₃ , X ^{3b} : H		(+)-форма
H	O	X ^{3a} : CH ₃ , X ^{3b} : H		(-)-форма
H	O	X ^{3a} : C ₂ H ₅		
H	O	X ^{3a} : CH=CH ₂		
H	O	X ^{3a} : CH=CH ₂ -CH ₃		
H	O	X ^{3a} : CF ₃		
H	O	X ^{3a} =X ^{3b} : CH ₃		
H	O	X ^{3a} =X ^{3b} : C ₂ H ₅		
H	O	X ^{3a} +X ^{3b} : (CH ₂) ₄		
H	O	X ⁴ : Br		
CH ₃	O			
CH ₃	O	X ⁴ : Br		
CH ₃	O		Z ² : CH ₃	рацемат
CH ₃	O		Z ² : CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O		Z ² : CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O		Z ⁴ : CH ₃	
CH ₃	O		Z ³ =Z ⁴ : CH ₃	рацемат
CH ₃	O		Z ³ =Z ⁴ : CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O		Z ³ =Z ⁴ : CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O		Z ³ =Z ⁵ : CH ₃	рацемат
CH ₃	O		Z ³ =Z ⁵ : CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O		Z ³ =Z ⁵ : CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O		Z ³ /Z ⁴ : (CH ₂) ₃	
CH ₃	O		Z ³ /Z ⁴ : -CH=CH-CH=CH-	
CH ₃	O		Z ⁴ : F	
CH ₃	O		Z ⁴ : Cl	
CH ₃	O		Z ⁴ : Br	
CH ₃	O		Z ² : OCH ₃	рацемат
CH ₃	O		Z ⁴ : OCH ₃	
CH ₃	O		Z ² =Z ⁵ : OCH ₃	
CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : CH ₃	рацемат
CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : F	
CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	
CH ₃	O		Z ⁴ : OCH ₃ , Z ² : F	
CH ₃	O		Z ⁴ : OCH ₃ , Z ³ : F	
CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	рацемат
CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	(+)-форма
CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	(-)-форма
H	S			
CH ₃	S			
H	CH ₂			
H	O-CH ₂			
CH ₃	O		Z ⁴ : CH=CH ₂	рацемат
CH ₃	O		Z ⁴ : CN	рацемат
CH ₃	O		Z ⁴ : COCH ₃	рацемат
CH ₃	O		Z ⁴ : CONH ₂	рацемат
CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	рацемат
CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	(+)-энантиомер
CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	(-)-форма
CH ₃	O		Z ² : Br, Z ⁴ : OCH ₃	рацемат
CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : CN	рацемат
CH ₃	O		Z ³ : NO ₂ , Z ⁴ : OCH ₃	рацемат
CH ₃	O		Z ² : COCH ₃ , Z ⁴ : CH(CH ₃) ₂	рацемат
CH ₃	O		Z ³ : COCH ₃ , Z ⁴ : OCH ₃	рацемат

22. Соединения общей формулы I по п.1, а именно соединения формулы

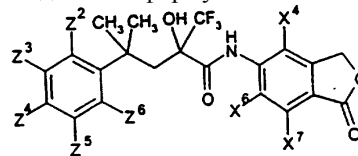


где

R ²	W	Z ⁿ (≠H)	Изомерия
H	O		рацемат
H	O		(+)-форма
H	O		(-)-форма

CH ₃	O		рацемат
CH ₃	O		(+)-форма
CH ₃	O		(-)-форма
CH ₃	O	Z ⁴ : F	рацемат
CH ₃	O	Z ⁴ : F	(+)-форма
CH ₃	O	Z ⁴ : F	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	
H	CH ₂		
H	OCH ₂		

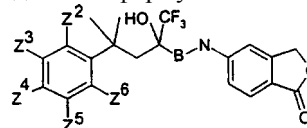
23. Соединения общей формулы I по п.1, а именно соединения формулы



где

X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)
X ⁴ : CH=CH ₂	
X ⁶ : CH=CH ₂	
X ⁶ : C(OC ₂ H ₅)=CH ₂	
X ⁶ : C≡C-CH ₂ OH	
X ⁶ : C ₆ H ₅	
X ⁶ :	
X ⁶ : C ₆ H ₄ OCH ₃ (π-)	
	Z ³ : CH=CH ₂
	Z ³ : C ₂ H ₅
	Z ³ : COCH ₃
	Z ³ : CN
	Z ⁴ : CH=CH ₂
	Z ⁴ : COCH ₃

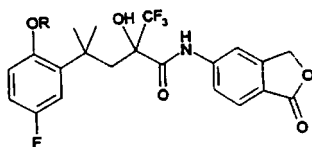
24. Соединения общей формулы I по п.1, а именно соединения формулы



где

B	Z ⁿ (≠H)	Изомерия
C=O	Z ² : OH	
C=O	Z ⁴ : OH	
C=O	Z ² =Z ⁵ : OH	
C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : CH ₃	рацемат
C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : CH ₃	(+)-форма
C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : CH ₃	(-)-форма
C=O	Z ² : OH, Z ⁴ : F	
C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : F	
C=O	Z ⁴ : OH, Z ² : F	
C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : Cl	
CH ₂	Z ² : OH, Z ⁵ : F	рацемат
CH ₂	Z ² : OH, Z ⁵ : F	(+)-форма
CH ₂	Z ² : OH, Z ⁵ : F	(-)-форма
C=O	Z ² : OH, Z ⁴ : Br	рацемат
C=O	Z ³ : NO ₂ , Z ⁴ : OH	рацемат
C=O	Z ³ : Cl, Z ⁴ : OH	рацемат
C=O	Z ³ : Br, Z ⁴ : OH	рацемат

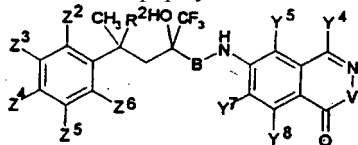
25. Соединения общей формулы I по п.1, а именно соединения формулы



ГДЕ

R	Изомерия
CH(CH ₃) ₂	рацемат
CH ₂ CH=CH ₂	рацемат
CH ₂ CH≡CH ₂	рацемат
CH ₂ CN	рацемат
CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	рацемат
CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	(-)-форма
CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	(+)-форма

26. Соединения общей формулы I по п.1, а именно соединения формулы



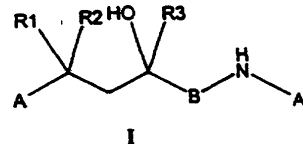
ГДЕ

R ²	V	Z ⁿ (+H)	B	Y ⁿ (+H)	Изомерия
H	O		C=O	Y ⁴ : CH ₃	рацемат
H	O		C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	рацемат
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	рацемат
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	(+)-форма
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	рацемат
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	(+)-форма
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	рацемат
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	(+)-форма
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	C=O	Y ⁴ : CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	C=O	Y ⁴ : CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	C=O	Y ⁴ : CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O	Z ⁴ : CH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ⁴ : CH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	рацемат
CH ₃	O	Z ⁴ : CH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	(-)-форма
CH ₃	O	Z ⁴ : CH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	(+)-форма
CH ₃	O	Z ⁴ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O	Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : CF ₃	
CH ₃	NH		C=O	Y ⁴ : CH ₃	
CH ₃	NCH ₃		C=O	Y ⁴ : CH ₃	
CH ₃	O	Z ² : OH, Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ² : OH, Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O	Z ² : OH, Z ⁵ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² : OH, Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ³ : NO ₂ , Z ⁴ : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	рацемат
H	O		CH ₂	Y ⁴ : CH ₃	рацемат
CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ : CH ₃	рацемат
CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ : C ₂ H ₅	рацемат

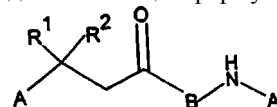
27. Фармацевтические препараты, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы I по п.1, а также фармацевтически приемлемый носитель.

28. Применение соединений общей формулы I по п.1 для изготовления фармацевтических препаратов.

29. Способ получения соединений общей формулы I



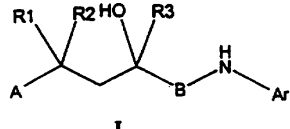
где A, B, Ar, R¹, R², а также R³ имеют указанные в п.1 значения, отличающийся тем, что карбонильное соединение общей формулы II



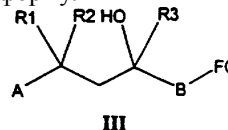
где A, B, Ar, R¹ и R² имеют указанные для формулы I значения, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы R³-SiMe₃, где R³ имеет указанные для общей формулы I значения, в присутствии катализатора или с алкилметаллическим соединением, например, реагентом Гриньяра или литийалкилом, с получением соединения общей формулы I.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что катализатором служит фторидная соль или карбонат щелочного металла.

31. Способ получения соединений общей формулы I



где A, B, Ar, R¹, R², а также R³ имеют указанные в п.1 значения, отличающийся тем, что соединение общей формулы III



где A, B, R¹, R² и R³ имеют указанные для общей формулы I значения, а FG означает уходящую группу, подвергают взаимодействию с соединением формулы Ar-NH-R¹¹, где R¹¹ обозначает атом водорода или C₁-C₅алканоильную группу, а Ar имеет указанные для общей формулы I значения, и затем при необходимости отщепляют остаток R¹¹.

32. Способ по п.31, отличающийся тем, что уходящая группа FG в соединении общей формулы III представляет собой атом хлора, брома либо иода, тозилатный либо мезилатный остаток или C₁-C₄перфторалкилсульфонилокси-остаток.

