



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86027 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07C 235/24 (2006.01)

C07C 255/58 (2006.01)

C07D 213/68 (2006.01)

A61K 31/395

A61K 31/277 (2006.01)

A61K 31/167

A61P 5/26 (2006.01)

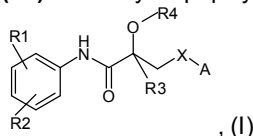
A61P 15/16 (2006.01)

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

(54) ПОХІДНІ ПРОПІОНАМІДУ, КОРИСНІ ЯК МОДУЛЯТОРИ АНДРОГЕННИХ РЕЦЕПТОРІВ

1

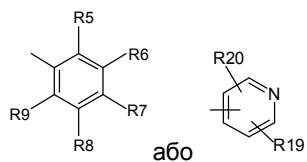
- (21) a200600713
(22) 24.06.2004
(24) 25.03.2009
(86) PCT/FI2004/000387, 24.06.2004
(31) 20030958
(32) 27.06.2003
(33) FI
(31) 60/482,713
(32) 27.06.2003
(33) US
(46) 25.03.2009, Бюл.№ 6, 2009 р.
(72) РАТІЛАЙНЕН ЯРІ, МОЙЛАНЕН АНУ, ТЕРМЕКАНГАС ОЛЛІ, КАРЬЯЛАЙНЕН АРЬЯ, ХУХТАЛА ПААВО, ВОЛЬФАРТ ГЕРД, КАЛЛІО ПЕКАРІОН КОРПОРЕЙШН
(56) WO 2003065992 A, 14.08.2003
WO 2003049675 A, 19.06.2003
US 2002/099096 A1, 25.07.2002
US 4636505 A, 13.01.1987
WO 2004035736 A2, 29.04.2004
(57) 1. Сполуки формули (I)



в якій:

- R₁ являє собою (C₁-C₇)алкіл, гідроксі(C₁-C₇)алкіл або -(CH₂)_n-CHO, де n дорівнює 0-6;
R₂ являє собою нітро, ціано або атом галогену;
R₃ являє собою атом водню, (C₁-C₇)алкіл або галоген (C₁-C₇)алкіл;
R₄ являє собою атом водню, (C₁-C₇)алкіл, COR₁₀ або SO₂R₁₃;
X являє собою O або NH;
A є групою, вибраною з:

2



в яких R₅, R₆, R₇, R₈ і R₉ незалежно являють атом водню, атом галогену, нітро, ціано, (C₁-C₇)алкіл, галоген(C₁-C₇)алкіл, ціано(C₁-C₇)алкіл, аміно, моно- або ді(C₁-C₇)алкіламіно, аміно(C₁-C₇)алкіл, гідроксі(C₁-C₇)алкіл, (C₁-C₇)алкокси(C₁-C₇)алкіл, -NHCOR₁₀, -N(COR₁₀)₂, -COR₁₁, -OR₁₂, -OSO₂R₁₃, -SO₂R₁₄, -NHSO₂R₁₃ або -SR₁₅ або імідне кільце; або R₅ і R₆, R₆ і R₇, R₇ і R₈ або R₈ і R₉ утворюють разом з будь-яким атомом(ами) кільця, з яким вони пов'язані, конденсоване 5-7-членне аліфатичне або ароматичне карбоциклічне кільце або конденсоване 5-7-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-3 гетероатоми(ів), вибраних з N, O і S; R₁₀ і R₁₁ незалежно являють (C₁-C₇)алкіл, (C₂-C₇)алкеніл, галоген(C₁-C₇)алкіл, аміно(C₁-C₇)алкіл, моно- або ді(C₁-C₇)алкіламіно(C₁-C₇)алкіл, (C₆-C₁₀)арил, -N(R₁₆)₂ або -OR₁₇; R₁₂ і R₁₅ незалежно являють атом водню, (C₁-C₇)алкіл, (C₂-C₇)алкеніл, галоген(C₁-C₇)алкіл, аміно(C₁-C₇)алкіл, моно- або ді(C₁-C₇)алкіламіно(C₁-C₇)алкіл, (C₆-C₁₀)арил, -COR₁₈; R₁₃ і R₁₄ незалежно являють (C₁-C₇)алкіл або (C₂-C₇)алкеніл, галоген(C₁-C₇)алкіл або (C₆-C₁₀)арил; R₁₆ і R₁₇ незалежно являють атом водню, (C₁-C₇)алкіл, (C₂-C₇)алкеніл, галоген(C₁-C₇)алкіл, аміно(C₁-C₇)алкіл або (C₆-C₁₀)арил; R₁₈ незалежно являє собою (C₁-C₇)алкіл, (C₂-C₇)алкеніл, галоген(C₁-C₇)алкіл або (C₆-C₁₀)арил; R₁₉ і R₂₀ незалежно являють атом водню, атом галогену, (C₁-C₇)алкіл або (C₂-C₇)алкеніл;

(13) C2

(11) 86027

(19) UA

і де кожний арил і залишок кільця, що мають значення, визначені вище, можуть бути заміщені; і їх фармацевтично прийнятні солі і складні ефіри.

2. Сполука за п.1, в якій R₄ являє собою атом водню, і R₃ є метилом.

3. Сполука за п.1 або 2, в якій X являє собою O.

4. Сполука за одним з пп.1-3, в якій R₁ являє собою метил або гідроксиметил, і R₂ є нітро або ціано.

5. Сполука за одним з пп.1-4, в якій R₅, R₆, R₇, R₈ і R₉ незалежно являють атом водню, атом галогену, нітро, ціано, (C₁-C₇)алкіл, (C₁-C₇)алкокси, галоген(C₁-C₇)алкіл, гідроксі(C₁-C₇)алкіл або -NHCOR₁₀, де R₁₀ є (C₁-C₇)алкілом, галоген(C₁-C₇)алкілом, гідрокси або (C₁-C₇)алкокси.

6. Сполука за п.5, в якій щонайменше один з R₅, R₆, R₇, R₈ і R₉ являє собою атом галогену.

7. Сполука за п.6, в якій щонайменше два R₅, R₆, R₇, R₈ і R₉ вибрані з групи, яка складається з атома галогену, ціано і ацетамідо.

8. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) разом з фармацевтично прийнятним носієм.

9. Спосіб гормональної терапії, який включає введення суб'єкту, потребуючому цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

10. Спосіб лікування або профілактики залежних від андрогенного рецептора станів, що включає введення суб'єкту, потребуючому цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

11. Спосіб за п.9 або 10, що включає пероральне введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

Даний винахід відноситься до терапевтично активних сполук і їх фармацевтично прийнятних солей і складних ефірів, придатних при лікуванні залежних від ядерного рецептора, особливо стероїдного рецептора і, зокрема, андрогенного рецептора (AR) станів, і до фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки. Зокрема, винахід розкриває нові нестероїдні сполуки, структурні похідні пропіонаніліду, що мають застосовність як тканинноселективні модулятори андрогенних рецепторів (SARM). Сполуки згідно з винаходом, які володіють агоністичною активністю по відношенню до AR, придатні для гормональної терапії, особливо при лікуванні або профілактиці таких захворювань, як гіпогонадизм у чоловіків, і пов'язаних з віком станів, таких як андропауза.

Опис попереднього рівня техніки

Ядерні гормональні рецептори складають сімейство факторів транскрипції, що індукуються лігандами, члени якого беруть участь в багатьох фізіологічних функціях і функціях розвитку. Протягом останніх 20 років було відкрито більше шістдесяти близьких у структурному і функціональному відношенні білків, що відносяться до даного сімейства. Сімейство ядерних гормональних рецепторів включає, в доповнення до класичних стероїдних гормонів (рецептор естрогенів, рецептор прогестерону, рецептор андрогену, рецептор глюкокортикоїдів і рецептор мінералокортикоїдів) також, наприклад, рецептори тиреоїдного гормону, вітаміну D і ретиноїдів. Крім того, підгрупа так званих орфанових рецепторів, для яких до цього часу не встановлено лігандів, також відноситься до даного сімейства білків. [Див. Mangelsdorf et al., Cell (1995) 83 (6): 835-839] і представлені там посилання. Проводяться інтенсивні дослідження, направлені на ідентифікацію нових модуляторів для даних білків, кінцевою метою яких є вишукування нових препаратів і можливостей лікування станів і захворювань, що модулюються ядерними/стероїдними рецепторами.

Протягом десятиріч стероїдні андрогени застосовували для лікування захворювань, що виникають внаслідок недостатньої функції андрогенів. Вони також привертати увагу для використання в

заміщувальній гормональній терапії у чоловіків немолодого віку і в регуляції фертильності у чоловіків. Однак стероїдні андрогени, що є в цей час, такі як синтезований тестостерон і його похідні, мають значні обмеження. Тестостерон швидко руйнується в печінці і, таким чином, володіє низькою системною біодоступністю при пероральному введенні. Крім того, доступні композиції на основі тестостерону для перорального введення, наприклад, метилтестостерону, пов'язані із змінами функції печінки. Робилися різні інші спроби подолати дані недоліки стероїдних андрогенів при їх використанні як терапевтичних засобів, але з обмеженим успіхом. Композиції тестостерону, що є в цей час, які використовуються в клінічній практиці, включають, наприклад, ін'єкції, пластири і гелі.

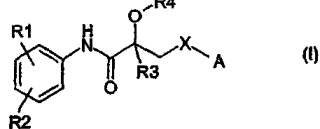
В останні роки існує зростаючий інтерес до розробки нестероїдних модуляторів для стероїдних рецепторів для терапевтичного застосування. Було показано, що нестероїдні ліганди можуть забезпечити кращу селективність відносно рецепторів і мати кращі фізико-хімічні, фармакокінетичні і фармакологічні властивості. У цей час в клініці використовуються нестероїдні антагоністи (анти-андрогени) для андрогенних рецепторів (AR), щоб протидіяти небажаним ефектам надмірних кількостей андрогенів. У протилежність, зовсім недавно повідомлялося про нестероїдні агоністи AR, які будуть ефективними при лікуванні захворювань, виникаючих внаслідок недостатності андрогенів. Як і раніше, структурні елементи нестероїдних лігандів, які приведуть до оптимальної агоністичної активності і тканинної селективності, ще слабо визначені.

Описані нестероїдні пропіонаніліди, що володіють здатністю модулювати рецептори андрогенів, наприклад, [в патентних публікаціях EP 100172, EP 253503, WO 98/53826 і WO 02/16310]. Конструювання модуляторів AR на основі пропіонанілідів було сконцентроване на сполуках, в яких анілідне кільце заміщене двома електронакцепторними замісниками, такими як атом галогену, ціано, трифторметил або нітро, оскільки повідомлялося, що таке заміщення підвищує афінність зв'язування ліганду з андрогенним рецептором.

[Див., наприклад, Tucker H. et al., J. Med. Chem., 1988, 31, 954-959].

У цей час було встановлено, що сполуки формули (I) являють собою ефективні модулятори ядерних рецепторів, зокрема, модулятори андрогенних рецепторів. Сполуки формули (I) виявляють дуже високу афінність і активність відносно андрогенного рецептора і володіють застосовністю як тканинноселективні модулятори андрогенного рецептора (SARM). Було встановлено, що сполуки формули (I), які володіють агоністичною активністю відносно AR, є особливо придатними для застосування в гормональній терапії, особливо при лікуванні або профілактиці таких станів, як гіпогонадизм у чоловіків, і пов'язаних з віком станів, таких як андропауза, наприклад, для забезпечення тканинноселективного андрогенного або анаболічного ефектів. Наприклад, згідно з одним переважним варіантом здійснення винаходу позитивні андрогенні ефекти отримують без супутньої негативної стимуляції простати. Сполуки згідно з винаходом також в основному є малоефективними для стримування ефекту в рецепторі прогестерону, зокрема, антагоністичного ефекту. Вважається, що супутній антагонізм відносно прогестерону може надавати позитивний ефект, оскільки було показано, що антагоністична дія прогестерону підвищує толерантність до глюкози на деяких моделях на тваринах. Сполуки згідно з винаходом також забезпечують хорошу переносимість і достатню розчинність у воді.

Сполуки згідно з даним винаходом мають структуру, представлену формулою (I),



в якій:

R₁ являє собою (C₁-C₇) алкіл, гідроксі (C₁-C₇) алкіл або -(CH₂)_n-CHO, де n дорівнює 0-6;

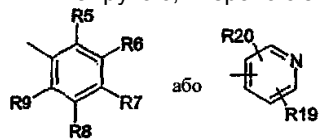
R₂ являє собою нітро, ціано або атом галогену;

R₃ являє собою атом водню, (C₁-C₇) алкіл або галоген (C₁-C₇) алкіл;

R₄ являє собою атом водню, (C₁-C₇) алкіл, COR₁₀ або SO₂R₁₃;

X являє собою O або NH;

A є групою, вибраною з:



в яких R₅, R₆, R₇, R₈ і R₉ незалежно являють атом водню, атом галогену, нітро, ціано, (C₁-C₇) алкіл, галоген(C₁-C₇) алкіл, ціано (C₁-C₇) алкіл, аміно, моно- або ді(C₁-C₇)алкіламіно, аміно(C₁-C₇)алкіл, гідроксі (C₁-C₇) алкіл, (C₁-C₇) алкокси (C₁-C₇) алкіл, -NHCOR₁₀, -N(COR₁₀)₂, -COR₁₁ -OR₁₂, -OSO₂R₁₃, -SO₂R₁₄, -NHSO₂R₁₃ або -SR₁₅, або імідне кільце; або R₅ і R₆, R₆ і R₇, R₇ і R₈ або R₈ і R₉ утворюють разом з будь-яким атомом(ами) кільця, з яким вони пов'язані, конденсоване 5-7-членне аліфатичне або ароматичне карбоциклічне кільце або конденсоване 5-7-членне гетероциклічне кіль-

це, що містить 1-3 гетероатоми(ів), вибраних з N, O і S;

R₁₀ і R₁₁ незалежно являють (C₁-C₇) алкіл, (C₂-C₇) алкеніл, галоген (C₁-C₇) алкіл, аміно (C₁-C₇) алкіл, моно- або ді(C₁-C₇)алкіл аміно(C₁-C₇)алкіл, (C₆-C₁₀) арил, -N(R₁₆)₂ або -OR₁₇;

R₁₂ і R₁₃ незалежно являють атом водню, (C₁-C₇) алкіл, (C₂-C₇) алкеніл, галоген (C₁-C₇) алкіл, аміно(C₁-C₇)алкіл, моно- або ді(C₁-C₇)алкіламіно(C₁-C₇)алкіл, (C₆-C₁₀)арил, -COR₁₈;

R₁₃ і R₁₄ незалежно являють (C₁-C₇) алкіл або (C₂-C₇) алкеніл, галоген (C₁-C₇) алкіл або (C₆-C₁₀) арил;

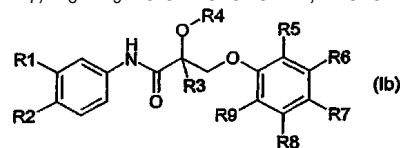
R₁₆ і R₁₇ незалежно являють атом водню, (C₁-C₇) алкіл, (C₂-C₇) алкеніл, галоген (C₁-C₇) алкіл, аміно (C₁-C₇) алкіл або (C₆-C₁₀) арил;

R₁₈ незалежно являє собою (C₁-C₇) алкіл, (C₂-C₇) алкеніл, галоген (C₁-C₇) алкіл або (C₆-C₁₀) арил;

R₁₉ і R₂₀ незалежно являють атом водню, атом галогену, (C₁-C₇) алкіл або (C₂-C₇) алкеніл;

і де кожний арил і залишок кільця, що мають значення, визначені вище, можуть бути заміщені; і їх фармацевтично прийнятні солі і складні ефіри.

В одній групі переважних сполук знаходяться сполуки формули (Ib), в якій R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ і R₉ мають значення, визначені вище.



В іншій групі переважних сполук знаходяться сполуки формул (I) або (Ib), в яких R₁ являє собою метил або гідроксиметил, і R₂ є нітро або ціано. В іншій групі переважних сполук знаходяться сполуки формул (I) або (Ib), в яких R₄ являє собою атом водню, і R₃ є метилом. В іншій групі переважних сполук знаходяться сполуки формул (I) або (Ib), в яких R₅, R₆, R₇, R₈ і R₉ незалежно являють атом водню, атом галогену, нітро, ціано, (C₁-C₇) алкіл, (C₁-C₇) алкокси, галоген (C₁-C₇) алкіл, гідроксі(C₁-C₇) алкіл або -NHCOR₁₀, де R₁₀ є (C₁-C₇) алкілом, галоген (C₁-C₇) алкілом, гідрокси або (C₁-C₇) алкокси. Особливо переважними є сполуки формул (I) або (Ib), в яких щонайменше один з R₅, R₆, R₇, R₈ і R₉ являє собою атом галогену, переважно атом фтору. Найбільш переважно, коли щонайменше два з R₅, R₆, R₇, R₈ і R₉ вибрані з групи, яка складається з атома галогену, переважно атома фтору, ціано і ацетамідо. Особливо переважно, коли R₆ являє собою атом галогену, переважно атом фтору.

Даний винахід додатково відноситься до способу гормональної терапії, який включає введення суб'єкту, потребуючого цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

Даний винахід додатково відноситься до способу лікування або профілактики залежних від андрогенного рецептора (AR) станів, який включає введення суб'єкту, потребуючого цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

Даний винахід додатково відноситься до способу лікування або профілактики недостатності

андрогенів, який включає введення суб'єкту, потребуючого цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

Даний винахід додатково відноситься до способу лікування або профілактики гіпогонадізму у чоловіків і пов'язаних з віком станів, таких, як андропауза, який включає введення суб'єкту, потребуючому цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

Даний винахід також відноситься до способу гормональної терапії, наприклад,

лікування або профілактики недостатності андрогенів, який включає пероральне введення сполуки формули (I).

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I) разом з фармацевтично прийнятним носієм.

Короткий опис фігур

На фігурі 1 показана андрогенна і анаболічна активність сполуки згідно з винаходом відносно м'яза levator ani, сім'яного пухирця і вентральної ділянки простати у нестатевозрілих шурів-самців Sprague Dawley.

Докладний опис винаходу

Сполуки згідно з винаходом можна отримати різними способами синтезу аналогічно способам, відомим в літературі, з використанням відповідних вихідних сполук. Зокрема, сполуки згідно з винаходом можна отримати аналогічно загальним способом, [описаним в WO 98/53826]. Наприклад, сполуки згідно з винаходом можна отримати, наприклад, аналогічно або по схемах реакцій 1 або 2:

Схема реакцій 1 (спосіб A)

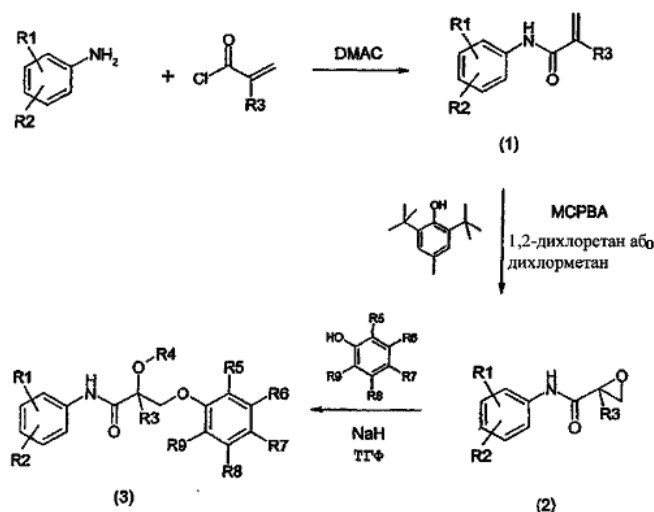
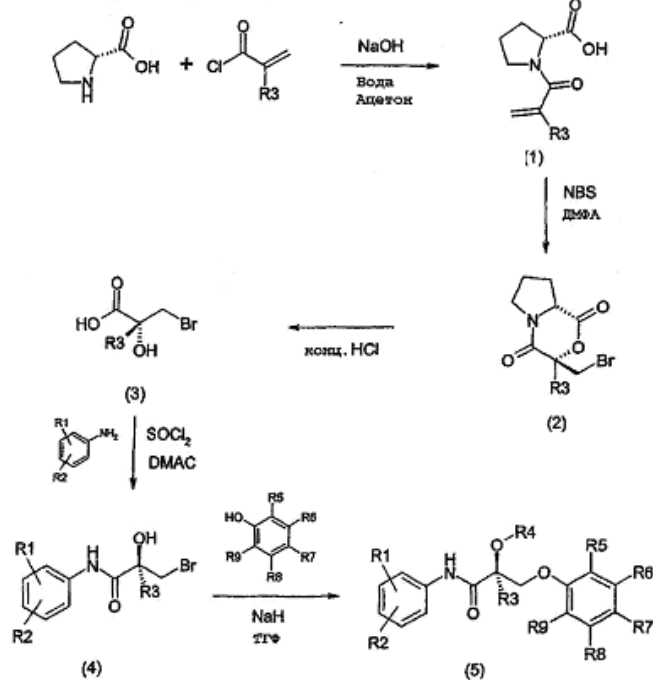


Схема реакцій 2 (спосіб B)



Сполуки формули (I), в яких група А являє собою піридинове кільце або його похідне, можна отримати аналогічно тому, як представлено на схемах реакцій 1 або 2, з використанням відповідного гідроксильного похідного піридину на останній стадії. Сполуки формули (I), в яких Х являє собою -NH, можна отримати аналогічно тому, як представлено на схемах реакцій 1 або 2, з використанням відповідного похідного аніліну на останній стадії.

Фармацевтично прийнятні солі, наприклад, адитивні солі кислоти як органічних, так і неорганічних кислот, добре відомі в галузі фармації.

Необмежувальні приклади таких солей включають хлориди, броміди, сульфати, нітрати, фосфати, сульфонати, формиати, тартрати, малеати, цитрати, бензоати, саліцилати і аскорбати. Фармацевтично прийнятні складні ефіри, коли вони є прийнятними, можна отримати відомими способами з використанням фармацевтично прийнятних кислот, які є звичайними в галузі фармації і які зберігають фармакологічні властивості вільної форми. Необмежувальні приклади таких складних ефірів включають складні ефіри аліфатичних або ароматичних спиртів, наприклад, метиловий, етиловий, пропіловий, ізопропіловий, бутиловий, ізобутиловий, втор-бутиловий, трет-бутиловий ефір. Складні фосфатні ефіри і складні карбонатні ефіри також входять в об'єм винаходу.

Терміни, що використовуються в даному описі, мають наступні значення:

Термін атом «галогену» або «галогену», що використовується в даному описі як такий, або як частина іншої групи, відноситься до атомів хлору, бромю, фтору або йоду.

Термін «(C₁-C₇)алкіл», що використовується в даному описі як такий, або як частина іншої групи, відноситься до радикалу з нормальним, розгалуженим або циклічним ланцюгом, що містить 1-7 атомів вуглецю. Типові приклади (C₁-C₇)алкілу включають, але не обмежуються ними, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, циклопентил, циклогексил і тому подібне.

Термін «(C₂-C₇)алкеніл», що використовується в даному описі як такий, або як частина іншої групи, відноситься до радикалу з нормальним, розгалуженим або циклічним ланцюгом, що містить 2-7 атомів вуглецю і містить подвійний зв'язок(зв'язки).

Термін «гідрокси», що використовується в даному описі як такий, або як частина іншої групи, відноситься до -ОН-групи.

Термін «гідроксі(C₁-C₇)алкіл», що використовується в даному описі, відноситься щонайменше до однієї гідроксильної групи, що має значення, визначені вище, пов'язаної з вихідною молекулярною групою за допомогою (C₁-C₇)алкільної групи, визначеної вище. Типові приклади гідроксі(C₁-C₇)алкілу включають, але не обмежуються ними, гідроксиметил, 2,2-дигідроксietил, 1-гідроксietил, 3-гідроксипропіл, 1-гідроксипропіл, 1-метил-1-гідроксietил, 1-метил-1-гідроксипропіл і тому подібне.

Термін «галоген(C₁-C₇)алкіл», що використовується в даному описі, відноситься щонайменше

до одного атома галогену, що має значення, визначені вище, пов'язаному з вихідною молекулярною групою за допомогою (C₁-C₇)алкільної групи, визначеної вище. Типові приклади галоген(C₁-C₇)алкілу включають, але не обмежуються ними, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-хлоретил, 3-бромпропіл і тому подібне.

Термін «ціано», що використовується в даному описі як такий, або як частина іншої групи, відноситься до -CN-групи.

Термін «ціано(C₁-C₇)алкіл», що використовується в даному описі, відноситься до ціаногрупи, що має значення, визначені вище, пов'язаної з вихідною молекулярною групою за допомогою (C₁-C₇)алкільної групи, визначеної вище. Типові приклади ціано(C₁-C₇)алкілу включають, але не обмежуються ними, ціанометил, 1-ціаноетил, 1-ціанопропіл, 2-ціанопропіл і тому подібне.

Термін «аміно», що використовується в даному описі як такий, або як частина іншої групи, відноситься до -NH₂-груп.

Термін «аміно(C₁-C₇)алкіл», що використовується в даному описі, відноситься щонайменше до однієї аміногрупи, що має значення, визначені вище, пов'язаної з вихідною молекулярною групою за допомогою (C₁-C₇)алкільної групи, визначеної вище. Типові приклади аміно(C₁-C₇)алкілу включають, але не обмежуються ними, амінометил, 2-аміноетил, 1-аміноетил, 2,2-діаміноетил, 3-амінопропіл, 2-амінопропіл, 4-амінобутил, 1-метил-1-аміноетил і тому подібне.

Термін «моно- або ди(C₁-C₇)алкіламіно», що використовується в даному описі як такий, або як частина іншої групи, відноситься до однієї або двох C₁-C₇алкільних груп, що мають значення, визначені вище, пов'язаних з вихідною молекулярною групою за допомогою аміногрупи, визначеної вище. Типові приклади моно- або ді(C₁-C₇)алкіламіно включають, але не обмежуються ними, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, бутиламіно, диметиламіно, діетиламіно, N-етил-1-метиламіно і тому подібне.

Термін «моно- або ді(C₁-C₇)алкіламіно(C₁-C₇)алкіл», що використовується в даному описі, відноситься до моно- або ді(C₁-C₇)алкіламіногрупи, що має значення, визначені вище, пов'язаної з вихідною молекулярною групою за допомогою (C₁-C₇)алкільної групи, визначеної вище. Типові приклади моно- або ді(C₁-C₇)алкіламіно(C₁-C₇)алкілу включають, але не обмежуються ними, N,N-диметиламінометил, N,N-діетиламінометил, N-метиламінометил, N-метиламінопропіл, M-етил-K-метиламінометил і тому подібне.

Термін «(C₁-C₇)алкокси», що використовується в даному описі як такий або як частина іншої групи, відноситься до -O-(C₁-C₇)алкілу, де (C₁-C₇)алкіл має значення, визначені вище. Типові приклади (C₁-C₇)алкокси включають, але не обмежуються ними, метокси, етокси, пропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси і тому подібне.

Термін «(C₁-C₇)алкоксі(C₁-C₇)алкіл», що використовується в даному описі, відноситься щонайменше до однієї (C₁-C₇)алкоксигрупи, що має значення, визначені вище, пов'язаної з вихідною

молекулярною групою за допомогою (C₁-C₇)алкільної групи, визначеної вище. Типові приклади (C₁-C₇)алкокси(C₁-C₇)алкілу включають, але не обмежуються ними, метоксиметил, етоксиметил, 2-метоксietил, 2-етоксietил, 3,3-диметоксипропіл, 2,4-диметоксибутил і тому подібне.

Термін «(C₆-C₁₀)арил», що використовується в даному описі як такий, або як частина іншої групи, відноситься до моноциклічної або біциклічної групи, що містить 6-10 атомів вуглецю в кільцевій частині. Типові приклади (C₆-C₁₀)арила включають, але не обмежуються ними, феніл, нафтил і тому подібне.

Термін «(C₂-C₇)ацил», що використовується в даному описі як такий, або як частина іншої групи, відноситься до алкілкарбонільної або алкенілкарбонільної групи, що містить 2-7 атомів вуглецю, і її приклади включають ацетил, пропаноїл, ізопропаноїл, бутаноїл, втор-бутаноїл, трет-бутаноїл і пен-таноїл.

Термін «заміщений», що використовується в даному описі відносно різних залишків, відноситься до замісників-галогенів, таких як атоми фтору, хлору, бром, йоду, або замісників, таких як (C₁-C₇)алкіл, галоген(C₁-C₇)алкіл, гідрокси, аміно, (C₁-C₇)алкокси, (C₂-C₇)ацил(C₁-C₇)алкіламіно, аміно(C₁-C₇)алкіл, нітро, ціано або тіол.

«Заміщені» групи можуть містити 1-3, переважно 1 або 2, найбільш переважно 1 з вищезгаданих замісників.

Визначення формули (I), представленої вище, включає всі можливі стереоізомери сполук, включаючи геометричні ізомери, наприклад, Z- і E-ізомери (цис- і трансізомери) і оптичні ізомери, наприклад, діастереоізомери і енантіомери, і всі пролікові складні ефіри, наприклад, фосфатні ефіри і карбонатні ефіри. Крім того, винахід включає в об'єм як індивідуальні ізомери, так і будь-які їх суміші, наприклад, рацемічні суміші. Індивідуальні ізомери можна отримати з використанням відповідних ізомерних форм вихідної сполуки або їх можна розділити після отримання кінцевої сполуки звичайними методами розділення. Для розділення оптичних ізомерів, наприклад, енантіомерів, з їх суміші можна використати звичайні методи розділення, наприклад, дробову кристалізацію.

Приклади переважних сполук формули (I) включають:

3-(4-ацетиламіно-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

(2S)-3-(4-ацетиламіно-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-(4-ацетиламінофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

(2S)-3-(4-ацетиламінофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-(3-хлор-4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-(4-ціанофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-(2-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-(3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-(3,4-дифторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-(4-хлорфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

2-гідрокси-3-(4-метоксифенокси)-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-(2,4-дихлор-3,5-диметилфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-(4-3-нітрофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-(4-ціано-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-(4-фторфеніламіно)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-[4-(3-хлорпропіл)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

2-гідрокси-3-(4-метоксиметилфенокси)-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(піридин-4-ілоксо)пропіонамід;

3-[4-(2-хлоретокси)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

етилловий ефір {2-фтор-4-[2-гідрокси-2-(3-метил-4-нітрофенілкарбамоїл)пропокси]феніл} карбамоїнової їсислоти;

3-(4-ціанофеніламіно)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

(2S)-3-(4-ціано-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-(3-хлор-4-ціанофеніламіно)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-[4-(2-бромметил)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід;

3-(4-ціано-3-фторфенокси)-N-(3-етил-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід і

3-(3-хлор-4-ціанофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід.

Сполуки згідно з винаходом можна вводити пацієнту в терапевтично ефективних кількостях звичайно в межах приблизно від 0,1 до приблизно 1000мг на день в залежності від віку, маси, етнічної групи, стану пацієнта, захворювання, яке лікують, шляху введення і модулятора андрогенів, що використовується (AR). Сполуки згідно з винаходом можна отримувати у вигляді композицій в дозованих формах з використанням принципів, відомих в даній галузі. Її можна давати пацієнту як таку або в комбінації з відповідними фармацевтичними ексципієнтами у вигляді таблеток, гранул, капсул, супозиторіїв, емульсій, суспензій або розчинів.

Здійснити вибір відповідних інгредієнтів для композиції є звичайним для фахівців в даній галузі. Очевидно, зрозуміло, що можна також використати відповідні носії, розчинники, гелеутворювальні інгредієнти, утворюючі дисперсію інгредієнти, антиоксиданти, барвники, підсолоджувачі, змочувальні речовини і інші інгредієнти, що звичайно використовуються в даній галузі техніки. Композиції, що містять активну сполуку, можна вводити ентерально або парентерально, при цьому пероральний шлях є переважним. Вміст активної сполуки в композиції складає приблизно від 0,5% до

100%, переважно приблизно від 0,5% до приблизно 20% від маси всієї композиції.

Даний винахід буде пояснений більш детально подальшими прикладами. Приклади призначені тільки для ілюстративних цілей і не обмежують об'єм винаходу, визначеного формулою винаходу.

Досліди

Дослід 1. Тест зв'язування AR

Вентральні ділянки простат отримували від щурів, вихолощених за 24 год. до евтаназії. Свіжо-відібрані зразки простати подрібнювали і відмивали буфером А [Schilling and Liao, Prostate, 5: 581-588, 1984]. Потім подрібнену тканину гомогенізували в 3х об'ємах буфера А, що містить інгібітори протеази (Complete, Mini, EDTA-free Roche). Гомогенат центрифугували при 30000g протягом 30хв. Отримані супернатанти обробляли їх об'ємом суспензії покритого декстраном вугілля (12,5г активованого вугілля, 12,5г декстрану на літр буфера А) для видалення ендогенних стероїдів. Проби інкубували протягом 5хв. і центрифугували при 16000g протягом 10хв. Аліквотні порції обробленого вугіллям цитозолу відбирали для проведення тестів з андрогенним рецептором. Всі операції проводили при температурі 0-4°C.

Концентрацію андрогенних рецепторів в цитозолі визначали, як описано [Soma et al., Endocrinology, 111: 833-843, 1982] з невеликими модифікаціями. Цитозольні препарати готували, як описано вище, і пов'язані і вільні стероїди розділяли обробкою рівним об'ємом суспензії декстран-вугілля протягом 5хв. при 4°C з подальшим центрифугуванням при 16000g протягом 10хв. Пов'язану радіоактивність визначали розрахунком супернатантних фракцій в 1мл OptiPhase HiSafe 3 або OptiPhase Supermix (PerkinElmer).

Цитозольні препарати мітили 1нМ [³H]-міболероном протягом ночі при 0°C (загалом). Для визначення зв'язуючої AR активності сполук згідно з даним винаходом (сполук, що тестуються) досліджували активність сполук, що тестуються, конкурувати зі зв'язуванням [³H]7α,17α-диметил-17β-гідрокси-4-естрен-3-ону ([³H]-міболерону). 1нМ [³H]-міболерон і сполуки, що тестуються, в двох концентраціях (0,2 і 2мкМ) інкубували протягом ночі при 0°C. Для визначення неспецифічного зв'язування проводили інкубацію паралельних проб з використанням [³H]-міболерону в концентрації 1нМ з 500-кратним молярним надлишком неміченого тестостерону. Для кожної проби використали від двох до чотирьох паралельних проб. Після інкубації розділяли пов'язані і вільні стероїди, як описано вище, і визначали пов'язану радіоактивність. Здатність сполук, що тестуються, зв'язувати AR виражали у вигляді зниження пов'язаної радіоактивності, отриманої з 1нМ [³H]-міболероном. Результати представлені в таблиці 1. Дані (% інгібування) розраховували як: % інгібування=100-(100×(середнє значення сполука, що тестується/середнє значення спільне)).

Таблиця 1

Тест зв'язування AR.
Інгібування (%) зв'язування [³H]-міболерону

Сполука прикладу №	Інгібування(%) зв'язування [³ H] міболерону при концентрації 0,2мкМ	Інгібування (%) зв'язування [³ H]-міболерону при концентрації 2,0мкМ
1.	91	101
2.	93	100
3.	103	115
4.	90	88
5.	25	74
6.	68	95
7.	74	98
8.	93	109
9.	41	102
10.	5	83
11.	98	105
12.	77	101
13.	77	90
14.	75	95
15.	46	77
16.	50	91
17.	95	98
18.	90	99
19.	83	99
20.	13	83
21.	26	91
23.	88	92
24.	75	93
25.	96	98
26.	62	92
27.	34	89
28.	90	88
29.	92	90
30.	80	99
31.	18	75
36.	3	50
42.	83	97
43.	95	99
44.	83	100
50.	96	99
51.	73	92
52.	90	115
55.	87	99
56.	90	95
58.	84	93
63.	92	98
64.	79	89
66.	69	93
79.	89	98
80.	87	99
81.	85	98

Дослід 2. Агонізм і антагонізм відносно AR у нестатевозрілих щурів-самців.

Вказана в заголовку прикладу 3 сполука, скорочено тут сполука А, потім досліджували в досліді в умовах *in vivo*. Агонізм і антагонізм сполуки при підшкірному введенні тестували на нестатевозрілих щурах-самцях Spragueley Dawley в триденному досліді при аналізі відносної маси вентральної ділянки простати, сім'яного пухирця і м'яза levator ani. Як сполуку для порівняння використали тестостерон.

Спочатку тестостеронпропіонат (скорочено ТР) і сполуку А розчиняли в ДМСО і потім в наповнювачі - кунжутні олії. У досліді використали інтактних щурів-самців Spragueley Dawley (18-19 денних) з масою тіла 50г. Щурів зважували і довільно розподіляли на п'ять груп по 5 тварин в кожній групі (таблиця 1). Сполуку А (в дозах 2 і 20мг/кг) і тестостеронпропіонат (в дозі 5мг/кг) вводили підшкірно (п/ш) в ділянку шиї/спини тварин в постійному об'ємі 100мкл розчину/тварина/день. Тваринам препарати вводили один раз в день протягом трьох днів і реєстрували клінічні ознаки під час введення. У кінці досліду тварин зважували і піддавали евтаназії асфіксією CO₂. Витягували вентральну ділянку простати, сім'яні пухирці і м'яз levator ani охолоджували і зважували. Для статистичної обробки маси всіх органів нормалізували до значень маси тіла і аналізували однофакторною програмою ANOVA для встановлення статистично достовірної відмінності.

Таблиця 2

Групи тварин і схема досліду

Група дозування і номер групи	Кількість тварин
1. Наповнювач	5
2. Тестостеронпропіонат (ТР) підшкірно в дозі 5мг/кг	5
3. Сполука А в дозі 2мг/кг	5
4. Сполука А в дозі 20мг/кг	5
3. ТР в дозі 5мг/кг+сполука А в дозі 20мг/кг підшкірно	5

Результати подані на Фіг. Сполука А виявила андрогенну і анаболічну активність. Відносна маса вентральної ділянки простати, сім'яного пухирця і м'яза levator ani достовірно підвищувалися при введенні тестостеронпропіонату. У порівнянні з тестостеронпропіонатом, сполука А виявляла тканинну селективність.

У дозі 20мг/кг вона чітко підвищувала відносну масу м'яза levator ani і достовірно відносну масу сім'яного пухирця, але надавала тільки мінімальний вплив на відносну масу простати. Крім того, сполука А показала достовірну антагоністичну активність відносно сім'яного пухирця. Ні тестостеронпропіонат, ні сполука А не надавали впливу на масу тіла (дані не представлені). На фігурі «а» означає агонізм, $p < 0,01$ в порівнянні з групою наповнювача, «б» означає антагонізм, $p < 0,05$ в порівнянні з групою тестостерону, стовпчики представляють середнє значення \pm SEM.

Приклади

Приклад 1. (Спосіб А)

3-(4-Ацетиламінофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

а) 2-Метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)акриламід
3-Метил-4-нітроанілін (2,0г, 13ммоль) в N,N-диметилацетаміді (DMAC) (6мл) додавали по краплях до охолодженого розчину метакрилоїлхлориду (2,0мл, 20,7ммоль) в атмосфері азоту, підтримуючи температуру реакційної суміші в межах 0-5°C. Розчину давали нагрітисся до кімнатної температури і суміш перемішували протягом ночі. Суміш виливали у воду (70мл) і екстрагували етилацетатом (4×40мл). Органічну фазу промивали насиченим розчином Na₂CO₃ (3×20мл) і водою (1×50мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали. Вихід неочищеного продукту становив 4,17г (містив DMA, теоретичний вихід 2,9г), і його використали без додаткового очищення.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 1,97 (3H, c), 2,55 (3H, c), 5,62 (1H, м), 5,96 (1H, м), 7,80 (2H, м), 8,05 (1H, м), 10,22 (1H, c).

б) (3-Метил-4-нітрофеніл)амід2-метилоксиран-2-карбонової кислоти

м-Хлорпероксибензойну кислоту (6,7г, 29,9ммоль) додавали порціями при 60°C до розчину 2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)акриламід (2,9г, 13,2ммоль) і 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенолу (66мг) в 1,2-дихлоретані (80мл). Перемішування продовжували при 60°C протягом 6год. і реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури. Осаджену м-хлорбензойну кислоту відфільтровували і фільтрат екстрагували 1М розчином Na₂CO₃ (4×60мл). Органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і упарювали. Вихід становив 3,05г.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 1,54 (3H, c), 2,51 (3H, c), 2,99 (1H, д, J=5,1Гц), 3,05 (1H, д, J=5,1Гц), 7,79 (2H, м), 8,01 (1H, м), 9,98 (1H, c).

с) 3-(4-Ацетиламінофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

Розчин 4-ацетамідофенолу (2,9г, 19ммоль) в ТГФ (60мл) додавали по краплях до суспензії гідриду натрію (0,46г, 19ммоль, 60% дисперсія в мінеральному маслі), що перемішується в ТГФ (60мл), і температуру реакційної суміші підтримували нижче за 5°C під час додавання. Суміш перемішували протягом 10хв. і додавали розчин (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти (3,05г, 13ммоль) в ТГФ (120мл). Суміш нагрівали до 60°C, перемішували при даній температурі протягом 7год. і давали охолотитися до кімнатної температури. Розчинник випаровували і залишок розчиняли в суміші вода (150мл)-етилацетат (150мл). рН доводили до 2-3 2М розчином HCl і фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (4×150мл). Об'єднану органічну фазу промивали 1М розчином Na₂SO₄ (5×100 мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали. Маслянистий залишок кристалізували з суміші етилацетат-діетиловий ефір (10:1). Неочищений продукт

перекристалізовували з етилацетату. Вихід становив 2,5г.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): 1,42 (3H, c), 1,99 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,93 (1H, д, $J=9,6\text{Гц}$), 4,16 (1H, д, $J=9,6\text{Гц}$), 6,20 (1H, уш. c), 6,84 (2H, д, $J=9,0\text{Гц}$), 7,44 (2H, д, $J=9,0\text{Гц}$), 7,88 (1H, дд, $J=9,0\text{Гц}$ і $2,3\text{Гц}$), 7,93 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 8,04 (1H, д, $J=9,0\text{Гц}$), 9,76 (1H, c), 10,15 (1H, уш. c).

Приклад 2

3-(4-Ацетиламіно-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

а) N-(2-Фтор-4-гідроксифеніл)ацетамід

Оцтовий ангідрид (1,3мл, 13,8ммоль) додавали по краплях до розчину 4-аміно-3-фторфенолу (1,0г, 7,9ммоль) в оцтовій кислоті (25мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год., додавали воду (2мл) і перемішування продовжували протягом 30хв. при кімнатній температурі. Суміш упарювали досуха у вакуумі. Вихід неочищеного продукту становив 1,3г (100%), і його використовували без додаткового очищення.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): 2,00 (3H, c), 6,50-6,68 (2H, м), 7,39 (1H, м), 9,39 (1H, c), 9,72 (1H, c).

б) 4-(4-Ацетиламіно-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

Сполуку синтезували способом, описаним в прикладі 1с. Як вихідні сполуки використали N-(2-фтор-4-гідроксифеніл)ацетамід (0,5г, 3,0ммоль) і (3-метил-4-нітрофеніл)амід 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти (0,6г, 2,5ммоль). Продукт кристалізували з суміші етилацетат-діетиловий ефір (1:1). Вихід становив 0,39г.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): 1,42 (3H, c), 2,02 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,97 (1H, д, $J=9,7\text{Гц}$), 4,21 (1H, д, $J=9,7\text{Гц}$), 6,23 (1H, уш. c), 6,72 (1H, м), 6,90 (1H, м), 7,56 (1H, м), 7,88 (1H, дд, $J=9,0\text{Гц}$ і $2,2\text{Гц}$), 7,93 (1H, д, $J=2,2\text{Гц}$), 8,03 (1H, д, $J=9,0\text{Гц}$), 9,51 (1H, c), 10,15 (1H, уш. c).

Приклад 3. (Спосіб В)

(2S)-3-(4-Ацетиламінофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

а) (2R)-1-(2-Метилакрилоїл)піролідін-2-карбонова кислота

D-пролін (5г, 43,4ммоль) розчиняли в 2М розчині NaOH (26мл) і охолоджували на крижаній бані і розчин розбавляли ацетоном (26 мл). Розчин метакрилоїлхлориду (6,3 мл, 65,1ммоль) в ацетоні (26мл) і 2М розчин NaOH (34мл) одночасно додавали протягом 1год. до розчину D-проліну. Після додання отриману суміш перемішували протягом 3год. при кімнатній температурі. Суміш упарювали при 40°C , екстрагували діетиловим ефіром (2×40мл) і підкисляли до pH 2 концентрованою HCl. Отриману суміш екстрагували етилацетатом (3×50мл), сушили над Na_2SO_4 і упарювали. Вихід становив 11,5г (теоретичний вихід 8,0г), і продукт використовували без додаткового очищення.

б) (3R,8aR)-3-Бромметил-3-метилтетрагідрошоло[2,1-с][1,4]оксазин-1,4-діон NBS (16г, 89,9ммоль) розчиняли в ДМФА (50мл) і додавали при кімнатній температурі до розчину (2R)-1-(2-метилакрилоїл)піролідін-2-карбонової кислоти (11,5г, містить 8,0г відповідної вихідної

сполуки, 43,4ммоль) в ДМФА (50мл). Суміш перемішували протягом 20год. і упарювали при $80-90^\circ\text{C}$. Залишок змішували з водою (250мл) і екстрагували етилацетатом (4×80 мл). Об'єднані етилацетатні фази промивали їм розчином NaHCO_3 (2×50мл) і водою (1×50мл). Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 і упарювали. Вихід неочищеного масла становив 9,3г. Додавали етилацетат (10 мл) і суміш перемішували на крижаній бані. Осаджений продукт відфільтровували і промивали охолодженим етилацетатом. Вихід становив 1,2 г.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): 1,58 (3H, c), 1,75-2,10 (3H, м), 2,25 (1H, м), 3,30-3,55 (2H, м), 3,87 (1H, д, $J=11,4\text{Гц}$), 4,03 (1H, д, $J=11,4\text{Гц}$), 4,70 (1H, м).

с) (2R)-3-Бром-2-гідрокси-2-метилпропіонова кислота

(3R,8aR)-3-Бромметил-3-метилтетрагідрошоло[2,1-с][1,4]оксазин-1,4-діон

(1,1г, 4,2ммоль) розчиняли в концентрованій HCl (10мл) і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 7год. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду (20мл) і суміш екстрагували етилацетатом (3×20мл). Об'єднану органічну фазу упарювали і залишок змішували з толуолом (5мл). Кристалізований продукт відфільтровували і промивали толуолом. Вихід становив 0,74г.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): 1,37 (3H, c), 3,54 (1H, д, $J=10,2\text{Гц}$), 3,64 (1H, д, $J=10,2\text{Гц}$), 5,35 (1H, уш. c), 12,80 (1H, уш. c).

д) (2R)-3-Бром-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

Тіонілхлорид (0,48мл, 6,6ммоль) додавали по краплях до розчину (2R)-3-бром-2-гідрокси-2-метилпропіонової кислоти (1,0г, 5,5ммоль) в 10мл DMA при температурі від -5 до -10°C . Суміш перемішували протягом 2год. і до вищезгаданої суміші додавали розчин 3-метил-4-нітроаніліну (0,83г, 5,5ммоль) в 7мл DMA. Отриману суміш перемішували протягом 3год. при кімнатній температурі і виливали у воду (250мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (4×50мл), сушили над Na_2SO_4 і упарювали. Вихід бажаної сполуки становив 2,5г (містить також DMA), і його використали без додаткового очищення.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): 1,48 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,58 (1H, д, $J=10,4\text{Гц}$), 3,82 (1H, д, $J=10,4\text{Гц}$), 6,34 (1H, уш. c), 7,86 (1H, дд, $J=9,0\text{Гц}$ і $2,2\text{Гц}$), 7,91 (1H, д, $J=2,2\text{Гц}$), 8,04 (1H, д, $J=9,0\text{Гц}$), 10,09 (1H, уш. c).

е) (2S)-3-(4-Ацетиламінофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

Розчин 4-ацетамідофенолу (0,62г, 4,1ммоль) в ТГФ (7мл) додавали по краплях до суспензії гідриду натрію (0,27г, 6,8ммоль, 60% дисперсія в мінеральному маслі), що перемішується в ТГФ (6мл), і під час додання температуру підтримували нижче за 5°C . Суміш перемішували протягом 10хв. і додавали розчин (2R)-3-бром-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід (0,86г, 2,7ммоль) в ТГФ (7мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв., потім при 60°C протягом 5год. і давали охолонути до кімнатної температури. Розчинник випаровували і залишок розчиняли в суміші вода (80мл)-етилацетат (80мл). pH доводили до 2-3 2М розчи-

ном HCl і фази розділяли. Органічну фазу промивали їм розчином Na₂CO₃ (6×30мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали. Маслянистий залишок кристалізували з етилацетату. Вихід становив 0,27г.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 1,42 (3H, c), 1,99 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,93 (1H, д, J=9,6Гц), 4,16 (1H, д, J=9,6Гц), 6,20 (1H, уш. c), 6,84 (2H, д, J=9,0Гц), 7,44 (2H, д, J=9,0Гц), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц і 2,3Гц), 7,93 (1H, д, J=2,3Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 9,76 (1H, c), 10,15 (1H, уш. c).

Приклад 4

(2S)-3-(4-Ацетиламіно-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

(2S)-3-(4-Ацетиламіно-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували способом В, як описано в прикладі 3е, виходячи з 4-ацетил-3-фторфенолу і N-[3-метил-4-(нітро)феніл]-(2R)-3-бром-2-гідрокси-2-метилпропанаміду.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 1,42 (3H, c), 2,02 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,97 (1H, д, J=9,7Гц), 4,21 (1H, д, J=9,7Гц), 6,23 (1H, уш. c), 6,72 (1H, м), 6,90 (1H, м), 7,56 (1H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц і 2,2 Гц), 7,93 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,03 (1H, д, J=9,0Гц), 9,51 (1H, c), 10,15 (1H, уш. c).

Приклад 5

4-[2-гідрокси-2-(3-метил-4-нітрофенілкарбамоїл)пропокси]бензамід
4-[2-гідрокси-2-(3-метил-4-нітрофенілкарбамоїл)пропокси] бензамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-гідроксибензаміду і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆): 1,45 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,04 (1H, д, J=9,7Гц), 4,28 (1H, д, J=9,7Гц), 6,26 (1H, c), 6,94-6,98 (2H, м), 7,19 (1H, уш. c), 7,80-7,83 (3H, м), 7,89 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,2Гц), 7,95 (1H, д, J=2,0Гц), 8,05 (1H, д, J=9,0Гц), 10,19 (1H, c).

Приклад 6

3-(3,4-Дихлофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3,4-Дихлофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 3,4-дихлофенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆): 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,02 (1H, д, J=9,9Гц), 4,28 (1H, д, J=9,9Гц), 6,27 (1H, c), 6,95 (1H, дд, J=8,9Гц, J=2,8Гц), 7,25 (1H, д, J=2,8Гц), 7,49 (1H, д, J=8,9Гц), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,3Гц), 7,93 (1H, д, J=2,0Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 10,17 (1H, c).

Приклад 7

Етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(3-метил-4-нітрофенілкарбамоїл)пропокси] бензойної кислоти

Етиловий ефір 4-[2-гідрокси-2-(3-метил-4-нітрофенілкарбамоїл)пропокси] бензойної кислоти отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з етил 4-гідроксибензоату і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆): 1,30 (3H, т, J=7,1Гц), 1,45 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,07 (1H, д, J=9,7Гц), 4,26 (2H, кв, J=7,1Гц), 4,30 (1H, д,

J=9,7Гц), 6,29 (1H, c), 7,01-7,05 (2H, м), 7,86-7,91 (3H, м), 7,94 (1H, д, J=1,9Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 10,20 (1H, c)

Приклад 8

3-(3-Хлор-4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3-Хлор-4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 3-хлор-4-фторфенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆): 1,42 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,00 (1H, д, J=9,8Гц), 4,25 (1H, д, J=9,8Гц), 6,21 (1H, c), 6,89-6,95 (1H, м), 7,15-7,19 (1H, м), 7,26-7,32 (1H, м), 7,87 (1H, дд, J=8,9Гц, J=2,3Гц), 7,91 (1H, д, J=1,9Гц), 8,03 (1H, д, J=8,9Гц), 10,12 (1H, c).

Приклад 9

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(4-трифторметоксифенокси)пропіонамід

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(4-трифторметоксифенокси)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-(трифторметокси)фенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆): 1,44 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,01 (1H, д, J=9,7Гц), 4,24 (1H, д, J=9,7 Гц), 6,24 (1H, c), 6,99-7,05 (2H, м), 7,22-7,30 (2H, м), 7,88 (1H, дд, J=8,9Гц, J=2,3Гц), 7,93 (1H, д, J=1,9Гц), 8,03 (1H, д, J=8,9Гц), 10,14 (1H, c).

Приклад 10

3-(2,3-Дихлорфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(2,3-Дихлорфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 2,3-дихлорфенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆): 1,46 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,16 (1H, д, J=9,8Гц), 4,27 (1H, д, J=9,8Гц), 6,27 (1H, c), 7,16-7,21 (2H, м), 7,27-7,33 (1H, м), 7,87 (1H, дд, J=8,9Гц, J=2,3Гц), 7,91 (1H, д, J=1,9Гц), 8,03 (1H, д, J=8,9Гц), 10,14 (1H, c).

Приклад 11

3-(4-Фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з п-фторфенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆): 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,96 (1H, д, J=9,6Гц), 4,20 (1H, д, J=9,6Гц), 6,21 (1H, c), 6,90-6,96 (2H, м), 7,06-7,12 (2H, м), 7,89 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,2 Гц), 7,90 (1H, д, J=1,9Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 10,15 (1H, c).

Приклад 12

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-п-толілоксипропіонамід

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-п-толілоксипропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з п-метилфенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, c), 2,21 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,93 (1H, д, J=9,6Гц), 4,17 (1H, д, J=9,5Гц), 6,18 (1H, c), 8,53 (2H, д, J=8,5Гц), 7,06 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,89 (1H, дд, J=2,2Гц, J=9,0Гц), 7,94 (1H, д, J=1,8Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 10,14 (1H, c).

Приклад 13

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-[4-(2,2,2-трифторацетиламіно)феноксипропіонамід

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-[4-(2,2,2-трифторацетиламіно)феноксипропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з п-N-трифторацетамідофенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,98 (1H, д, J=9,6Гц), 4,22 (1H, д, J=9,6Гц), 6,22 (1H, c), 6,93-6,98 (2H, м), 7,52-7,56 (2H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,2 Гц), 7,93 (1H, д, J=1,9Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц).

Приклад 14

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-феноксипропіонамід

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-феноксипропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з фенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,44 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,97 (1H, д, J=9,6Гц), 4,21 (1H, д, J=9,6Гц), 6,21 (1H, c), 6,90-6,95 (3, м), 7,24-7,29 (2H, м), 7,89 (1H, дд, J=2,3Гц, J=9,0Гц), 7,94 (1H, д, J=2,0Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 10,16 (1H, c).

Приклад 15

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(4-трифторметилфеноксипропіонамід

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(4-трифторметилфеноксипропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з п-гідроксибензотрифториду і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат (95:5) як елюент. Кристалізація з толуолу.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 1,62 (3H, c), 2,65 (3H, c), 3,25 (1H, c, -OH), 4,05 (1H, д, ²J_{gem}=9,1Гц), 4,51 (1H, д, ²J_{gem}=9,0Гц), 7,00 (2H, д, ³J=8,8Гц), 7,57 (2H, д, ³J=8,8Гц), 7,58 (1H, дд, ³J=8,9Гц, ⁴J=2,7Гц), 7,66 (1H, д, ⁴J=2,2Гц), 8,08 (1H, д, ³J=8,9Гц), 8,9 (1H, уш. c, -NHCO-).

Приклад 16

3-(4-Ацетилфеноксипропіонамід)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(4-Ацетилфеноксипропіонамід)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4'-гідроксиацетофеноні і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат (95:5) як елюенту. Кристалізація з толуолу, т. пл. 153-155°C.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 1,62 (3H, c), 2,57 (3H, c), 2,65 (3H, c), 3,26 (1H, з, -OH), 4,07 (1H, д,

²J_{gem}=9,1Гц), 4,53 (1H, д, ²J_{gem}=9, Гц), 6,96 (2H, д, ³J=8,9Гц), 7,58 (1H, дд, ³J=8,9Гц, *J=2,4Гц), 7,66 (1H, д, ⁴J=2,3Гц), 7,94 (2H, д, ³J=8,9Гц), 8,09 (1H, д, ³J=9,0Гц), 8,95 (1H, уш. c, -NHCO-).

Приклад 17

3-(4-ціанофеноксипропіонамід)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(4-ціанофеноксипропіонамід)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-ціанофенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтного елюенту. Кристалізація з толуолу.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,44 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,08 (1H, д, ²J_{gem}=9,8Гц), 4,33 (1H, д, ²J_{gem}=9,9Гц), близько 6,3 (1H, уш. c, -OH), 7,10 (2H, д, ³J=8,8Гц), 7,75 (2H, д, ⁵J=8,8Гц), 7,88 (1H, дд, ³J=9,0Гц, ⁴J=2,3Гц), 7,93 (1H, д, ⁴J=2,0Гц), 8,04 (1H, д, ³J=9,0Гц), близько 10,2 (1H, уш. c, -NHCO-).

Приклад 18

3-(3-фторфеноксипропіонамід)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3-фторфеноксипропіонамід)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 3-фторфенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтного елюенту. Кристалізація з суміші толуол/гептан, т. пл. 83-86°C.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,99 (1H, д, ²J_{gem}=9,7Гц), 4,24 (1H, д, ²J_{gem}=9,1 Гц), 6,26 (1H, уш. c, -OH), 6,73-7,78 (2H, м), 6,81 (1H, м), 7,28 (1H, м), 7,89 (1H, дд, ³J=9,0Гц, ⁴J=2,3Гц), 7,94 (1H, д, ⁴J=2,0Гц), 8,04 (1H, д, ³J=8,9Гц), 10,17 (1H, уш. c, -NHCO-).

Приклад 19

3-(2-фторфеноксипропіонамід)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(2-фторфеноксипропіонамід)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 2-фторфенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат (90:10) як елюент. Кристалізація з суміші етилацетат/гептан, т. пл. 94-96°C.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,44 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,07 (1H, д, ²J_{gem}=9,8Гц), 4,27 (1H, д, ²J_{gem}=9,8Гц), 6,27 (1H, уш. c, -OH), 6,93 (1H, м), 7,10 (1H, м), 7,14-7,21 (2H, м), 7,88 (1H, дд, ³J=9,0Гц, ⁴J=2,2Гц), 7,93 (1H, д, ⁴J=2,0Гц), 8,04 (1H, д, ³J=9,0Гц), 10,17 (1H, уш. c, -NHCO-).

Приклад 20

2-гідрокси-3-[4-(2-гідроксietил)феноксипропіонамід]-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

2-гідрокси-3-[4-(2-гідроксietил)феноксипропіонамід]-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-гідроксифенілового спирту (1,45 екв.), гідриду натрію (2,9екв.) і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти (1екв.). Неочищений продукт очищали флеш-

хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтного елюенту (9:1-4:6).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,63 (2H, т, ³J=1,1Гц), 3,53 (2H, м), 3,94 (1H, д, ²J_{gem}=9,6Гц), 4,17 (1H, д, ²J_{gem}=9,6Гц), 4,56 (1H, т, ⁵J=5,2Гц, CH₂ОН), 6,17 (1H, уш. с, -ОН), 6,81 (2H, д, ³J=8,7Гц), 7,09 (2H, д), 7,88 (1H, дд, ⁵J=9,0Гц, ⁴J=2,3 Гц), 7,93 (1H, д, ⁴J=1,9Гц), 8,04 (1H, д, ³J=9,0Гц), 10,13 (1H, уш. с, -NHCO-).

Приклад 21

3-(2,6-Дихлорфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(2,6-Дихлорфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 2,6-дихлорфенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,47 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,12 (1H, д, J=9,0Гц), 4,18 (1H, д, J=9,0Гц), 6,14 (1H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,43-7,46 (2H, м), 7,86-7,90 (2H, м), 8,02-8,05 (1H, м), 10,11 (1H, с).

Приклад 22

3-(4-Бром-2-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(4-Бром-2-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-бром-2-фторфенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,08 (1H, д, J=9,9Гц), 4,28 (1H, д, J=9,9Гц), 6,26 (1H, с), 7,15-7,22 (1H, м), 7,29-7,33 (1H, м), 7,46-7,50 (ш, м), 7,86 (1H, дд, J=8,9 Гц, J=2,3Гц), 7,88 (1H, д, J=1,9Гц), 8,03 (1H, J=8,9Гц), 10,13 (1H, с).

Приклад 23

3-(4-хлорфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(4-хлорфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з п-хлорфенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,98 (1H, д, J=9,7Гц), 4,22 (1H, д, J=9,7Гц), 6,23 (1H, с), 6,93-7,00 (2H, м), 7,28-7,32 (2H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,2 Гц), 7,93 (1H, д, J=1,9Гц), 8,04 (1H, д, J=9, Гц), 10,51 (1H, с).

Приклад 24

3-(4-Бромфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(4-Бромфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з п-бромфенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,97 (1H, д, J=9,7Гц), 4,21 (1H, д, J=9,7Гц), 6,23 (1H, с), 6,88-6,93 (2H, м), 7,39-7,44 (2H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0 Гц, J=2,2 Гц), 7,93 (1H, д, J=1,8Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 10,15 (1H, с).

Приклад 25

2-гідрокси-3-(4-метоксифенокси)-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

2-гідрокси-3-(4-метоксифенокси)-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з п-метоксифенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,42 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,68 (3H, с), 3,91 (1H, д, J=9,5Гц), 4,15 (1H, д, J=9,5Гц), 6,17 (1H, с), 6,80-6,87 (4H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,2Гц), 7,93 (1H, д, J=2,0Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 10,13 (1H, с).

Приклад 26

3-(Бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(Бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 3,4-метилendioксифенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,41 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,90 (1H, д, J=9,6Гц), 4,15 (1H, д, J=9,6Гц), 5,94 (2H, с), 6,18 (1H, с), 6,35 (1H, дд, J=8,5Гц, J=2,5Гц), 6,59 (1H, д, J=2,5Гц), 6,78 (1H, д, J=8,5Гц), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,2Гц), 7,93 (1H, д, J=1,6Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 10,13 (1H, с).

Приклад 27

3-(3,4-Диметоксифенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3,4-Диметоксифенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 3,4-диметоксифенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,67 (3H, с), 3,70 (3H, с), 3,91 (1H, д, J=9,6Гц), 4,17 (1H, д, J=9,6Гц), 6,17 (1H, с), 6,42 (1H, дд, J=8,8Гц, J=2,8Гц), 6,52 (1H, д, J=2,8Гц), 6,82 (1H, д, J=8,8Гц), 7,89 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,2Гц), 7,94 (1H, д, J=1,9Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 10,13 (1H, с).

Приклад 28

3-(3,4-Дифторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3,4-Дифторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 3,4-дифторфенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,97 (1H, д, J=9,8Гц), 4,23 (1H, д, J=9,8Гц), 6,24 (1H, с), 6,72-6,79 (1H, м), 7,02-7,10 (1H, м), 7,20-7,33 (1H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,2Гц), 7,93 (1H, д, J=1,9Гц), 8,04 (1H, д, J=9,9Гц), 10,15 (1H, с).

Приклад 29

3-(2,4-Дихлор-3,5-диметилфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(2,4-дихлор-3,5-диметилфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 2,4-дихлор-3,5-диметилфенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,46 (3H, с), 2,31 (3H, с), 2,36 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,41 (1H, д, J=9,7 Гц), 4,21 (1H, д, J=9,7Гц), 6,25 (1H, с), 7,87 (1H, дд,

J=9,0Гц, J=2,3Гц), 7,91 (1H, д, J=1,9Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 10,12 (1H, с).

Приклад 30

3-(6-Бромнафталін-2-ілокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(6-Бромнафталін-2-ілокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 6-бром-2-нафтолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,49 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,11 (1H, д, J=9,7Гц), 4,35 (1H, д, J=9,7Гц), 6,29 (1H, с), 7,18 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,5Гц), 7,41 (1H, д, J=2,4Гц), 7,57 (1H, дд, J=8,7Гц, J=2,0Гц), 7,77 (1H, д, J=9,1Гц), 7,80 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,90 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,2Гц), 7,95 (1H, д, J=1,9Гц), 8,05 (1H, д, J=9,0Гц), 8,10 (1H, д, J=1,9Гц), 10,21 (1H, с).

Приклад 31

3-(4-Ацетиламіно-3-трифторметилфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

а) 4-Аміно-3-трифторметилфенол

4-Нітро-3-трифторметилфенол (0,414г; 2,0ммоль) розчиняли в 25мл крижаної оцтової кислоти і додавали невеликими порціями протягом 10хв. цинковий пил (2,62г; 40ммоль), даючи температурі піднятися до +40°C. Суміш перемішували протягом 10хв. і фільтрували. Пил промивали 3×10мл крижаною оцтовою кислотою і фільтрат упарювали досуха з отриманням 0,212 г 4-аміно-3-трифторметилфенолу.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 4,86 (2H, с), 6,72 (1H, д, J=8,7Гц), 6,74 (1H, д, J=2,6Гц), 6,78 (1H, дд, J=8,7Гц, J=2,7Гц), 8,91 (1H, с).

б)

N-(4-Гідрокси-2-

трифторметилфеніл)ацетамід

4-Аміно-3-трифторметилфенол (0,212г; 1,2ммоль) розчиняли в 10мл крижаної оцтової кислоти в атмосфері азоту і додавали оцтовий ангідрид (0,3мл; 3,0ммоль) з подальшим перемішуванням протягом 1год. при кімнатній температурі. У реакційну суміш додавали воду (0,5мл) і потім упарювали досуха. Додавали толуол (50мл) і упарювання повторювали з отриманням кількісного виходу чистого N-(4-гідрокси-2-трифторметилфеніл)ацетаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,99 (3H, с), 7,01 (1H, дд, J=8,6Гц, J=2,6Гц), 7,02 (1H, д, J=2,5Гц), 7,19 (1H, д, J=8,4Гц), 9,33 (1H, с), 10,08 (1H, уш. с).

с) 3-(4-Ацетиламіно-3-трифторметилфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(4-Ацетиламіно-3-трифторметилфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з N-(4-гідрокси-2-трифторметилфеніл)ацетаміду і 1, 2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,46 (3H, с), 2,00 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,07 (1H, д, J=9,8Гц), 4,32 (1H, д, J=9,8Гц), 6,27 (1H, с), 7,19 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,22 (1H, дд, J=9,0 Гц, J=2,5Гц), 7,31 (1H, д, J=8,7Гц), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,3Гц), 7,93 (1H, д,

J=2,0Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 9,43 (1H, с), 10,17 (1H, с).

Приклад 32

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(3,4,5-трифторфенокси)пропіонамід

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(3,4,5-трифторфенокси)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 3,4,5-трифторфенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,42 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,98 (1H, д, J=9,9Гц), 4,26 (1H, д, J=9,0Гц), 6,27 (1H, с), 6,92-7,02 (2H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,2Гц), 7,92 (1H, д, J=1,9Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 10,14 (1H, с).

Приклад 33

2-гідрокси-3-(1H-індол-5-ілокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

2-гідрокси-3-(1H-індол-5-ілокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-гідроксііндолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,49 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,10 (1H, д, J=9,4Гц), 4,23 (1H, д, J=9,4Гц), 6,22 (1H, с), 6,31 (1H, д, J=2,2Гц), 6,47 (1H, дд, J=6,8Гц, J=1,5Гц), 6,93-7,00 (2H, м), 7,12-7,17 (1H, м), 7,92 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,1Гц), 7,98 (1H, д, J=1,6Гц), 8,05 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,24 (1H, с), 11,02 (1H, с).

Приклад 34

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(4-метилсульфанілфенокси)пропіонамід

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(4-метилсульфанілфенокси)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-(метилтіо)фенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, с), 2,41 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,96 (1H, д, J=9,6Гц), 4,20 (1H, д, J=9,6Гц), 6,21 (1H, с), 6,87-6,93 (2H, м), 7,17-7,25 (2H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,3Гц), 7,93 (1H, д, J=2,0Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 10,15 (1H, с).

Приклад 35

3-(3-Фтор-4-нітрофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3-Фтор-4-нітрофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 3-фтор-4-нітрофенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 1,46 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,16 (1H, д, J=10,1Гц), 4,41 (1H, д, J=10,1Гц), 6,36 (1H, уш. с), 6,96 (1H, м), 7,22 (1H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц і 2,1Гц), 7,90 (1H, д, J=2,1Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 8,24 (1H, м), 10,19 (1H, с).

Приклад 36

3-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-хлор-4'-гідроксибензофенону і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-

хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтного елюенту. Кристалізація з ізопропанолу.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,46 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,11 (1H, д, ²J_{gem}=9,1Гц), 4,33 (1H, д, ²J_{gem}=9,7 Гц), близько 6,3 (1H, уш. с, -ОН), 7,09 (2H, д, ³J=8,8Гц), 7,62 (2H, д, ³J=8,5Гц), 7,70 (2H, д, ³J=8,6Гц), 7,72 (2H, д, ³J=9,0Гц), 7,89 (1H, дд, ³J=9,0Гц, ⁴J=2,3 Гц), 7,94 (1H, д, ⁴J=2,2Гц), 8,05 (1H, д, ³J=9,0Гц), близько 10,2 (1H, уш. с, -NHCO-).

Приклад 37

3-(3-хлорфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3-хлорфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 3-хлорфенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтного елюенту (10:90:40:90). Кристалізація з толуолу, т. пл. 104-107°C.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,00 (1H, д, ²J_{gem}=9,8Гц), 4,26 (1H, д, ²J_{gem}=9,8Гц), 6,25 (1H, уш. с, -ОН), 6,88-6,91 (1H, м), 6,97-7,00 (1H, м), 7,02 (1H, т, ⁴J=2,1Гц), 7,28 (1H, т, ³J=8,2Гц), 7,89 (1H, дд, ³J=9,0Гц, ⁴J=2,3Гц), 7,94 (1H, д, ⁴J=2,2Гц), 8,04 (1H, д, ³J=9,0Гц), 10,17 (1H, уш. с, -NHCO-).

Приклад 38

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-пентафторфенілоксипропіонамід

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-пентафторфенілокси-пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з пентафторфенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,40 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,24 (1H, д, J=10,2Гц), 4,44 (1H, д, J=10,2Гц), 6,28 (1H, с), 7,87 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,1Гц), 7,89 (1H, д, J=2,1Гц), 8,05 (1H, д, J=8,9Гц), 10,13 (1H, с).

Приклад 39

(2S)-3-(4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл) пропіонамід

(2S)-3-(4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл) пропіонамід отримували, як описано в прикладі 3, виходячи з п-фторфенолу і (2R)-3-бром-2-гідрокси-2-метилпропанової кислоти.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,95 (1H, д, J=9,6Гц),

4,20 (1H, д, J=9,6Гц), 6,21 (1H, с), 6,90-6,97 (2H, м), 7,06-7,12 (2H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0 Гц, J=2,3Гц), 7,93 (1H, д, J=1,9Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 10,15 (1H, с).

Приклад 40

N-(4-Ціано-3-метилфеніл)-3-(4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід

а) 4-Аміно-2-метилбензонітрил

3-Метил-4-нітробензонітрил (1,0г, 6ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (15 мл). Додавали воду (3,75мл) і суміш нагрівали при температурі в межах 90-95°C. Протягом 1,5год. додавали залізний порошок (2,5г) і отриману суміш нагрівали протягом 1год. Додавали ще одну порцію води

(3,75мл) і нагрівання продовжували ще протягом 2год. Розчину давали охолотитися до кімнатної температури, суміш розбавляли водою (100мл) і екстрагували етилацетатом (4×40мл). Органічну фазу промивали 5% розчином NaHCO₃ (1×50мл) і водою (1×50мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали. Неочищений продукт використовували без додаткового очищення.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 2,28 (3H, с), 6,04 (2H, уш. с), 6,44 (1H, м), 6,48 (1H, м), 7,31 (1H, м).

б) N-(4-Ціано-3-метилфеніл)-2-метилакриламід N-(4-Ціано-3-метилфеніл)-2-метилакриламід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-аміно-2-метилбензонітрилу і метакрилоїлхлориду.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 1,96 (3H, с), 2,45 (3H, с), 5,60 (1H, м), 5,85 (1H, м), 7,70 (2H, м), 7,81 (1H, м), 10,12 (1H, с).

с) (4-Ціано-3-метилфеніл)амід 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти

(4-ціано-3-метилфеніл)амід 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з N-(4-ціано-3-метилфеніл)-2-метил акрил амиду.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 1,54 (3H, с), 2,43 (3H, с), 2,99 (1H, д, J=5,1Гц), 3,04 (1H, д, J=5,1Гц), 7,70 (2H, м), 7,89 (1H, м), 9,77 (1H, с).

д) N-(4-Ціано-3-метилфеніл)-3-(4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід

N-(4-Ціано-3-метилфеніл)-3-(4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-фторфенолу і (4-ціано-3-метилфеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 1,42 (3H, с), 2,44 (3H, с), 3,94 (1H, д, J=9,6Гц), 4,18 (1H, д, J=9,6Гц), 6,18 (1H, уш. с), 6,93 (2H, м), 7,08 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=9,0Гц), 7,78 (1H, дд, J=9,0Гц і 2,1Гц), 7,93 (1H, д, J=2,1Гц), 10,02 (1H, с).

Приклад 41

3-(4-Ацетиламіно-3-фторфенокси)-N-(4-ціано-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід

3-(4-Ацетиламіно-3-фторфенокси)-N-(4-ціано-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з N-(2-фтор-4-гідроксифеніл)ацетаміду і (4-ціано-3-метилфеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 1,41 (3H, с), 2,02 (3H, с), 2,44 (3H, с), 3,95 (1H, д, J=9,8Гц), 4,26 (1H, д, J=9,8Гц), 6,21 (1H, уш. с), 6,72 (1H, м), 6,86 (1H, м), 7,56 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=9,0Гц), 7,78 (1H, дд, J=9,0Гц і 2,2Гц), 7,93 (1H, д, J=2,2Гц), 9,51 (1H, с), 9,99 (1H, уш. с).

Приклад 42

3-(4-ціано-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(4-ціано-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 2-фтор-4-гідроксифеніламіду і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 1,46 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,11 (1H, д, J=10,1Гц), 4,371 (1H, д, J=10,1Гц), 6,33

(1H, уш. с), 6,96 (1H, м), 7,18 (1H, м), 7,80 (1H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц і 2,1Гц), 7,91 (1H, д, J=2,1Гц), 8,03 (1H, д, J=9,0Гц), 10,21 (1H, с).

Приклад 43

(2S)-3-(4-ціано-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

(2S)-3-(4-ціано-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 3, виходячи з 2-фтор-4-гідроксибензонітрилу і (2R)-3-бром-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамиду за наступною методикою. Розчин 2-фтор-4-гідроксибензонітрилу (0,2г, 1,4ммоль), (2R)-3-бром-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамиду (0,37г, 1,2ммоль), K₂CO₃ (0,34г, 2,5ммоль) і бензилтриетиламонійхлориду (0,028г, 0,1ммоль) в метилетилкетоні (40 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 5год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали. Залишок розподіляли між етилацетатом (50мл) і водою (50мл) і фази розділяли. Органічну фазу промивали 1М розчином Na₂CO₃ (4×20мл) і водою (1×20мл), сушили над Na₂SO₄ і упарювали. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (елюент CH₂Cl₂).

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 1,46 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,11 (1H, д, J=10,1Гц), 4,371 (1H, д, J=10,1Гц), 6,33 (1H, уш. с), 6,96 (1H, м), 7,18 (1H, м), 7,80 (1H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц і 2,1Гц), 7,91 (1H, д, J=2,1Гц), 8,03 (1H, д, J=9,0Гц), 10,21 (1H, с).

Приклад 44

3-(4-Хлор-3-нітрофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(4-3-нітрофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-хлор-3-нітрофенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан 0,2% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆): 1,45 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,10 (1H, д, J=9,9Гц), 4,36 (1H, д, J=9,9Гц), 6,28 (1H, с), 7,28 (1H, дд, J=9,0Гц, J=3,0Гц), 7,62 (1H, д, J=9,0Гц), 7,68 (1H, д, J=3,0Гц), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,3Гц), 7,92 (1H, д, J=2,0Гц), 8,03 (1H, д, J=9,0Гц), 10,15 (1H, с).

Приклад 45

3-(4-Фтор-3-трифторметилфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(4-3-трифторметилфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-фтор-3-(трифторметил)фенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-1% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆): 1,44 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,06 (1H, д, J=9,9Гц), 4,32 (1H, д, J=9,9Гц), 6,23 (1H, с), 7,24-7,31 (2H, м), 7,38-7,43 (1H, м), 7,87 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,1Гц), 7,91 (1H, д, J=2,0Гц), 8,03 (1H, д, J=9,0Гц), 10,14 (1H, с).

Приклад 46

2-гідрокси-3-[4-(2-метоксіетил)фенокси]-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

2-гідрокси-3-[4-(2-метоксіетил)фенокси]-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-метоксіетилфенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-1% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,71 (2H, т, J=6,8Гц), 3,21 (3H, с), 3,45 (2H, т, J=6,8Гц), 3,94 (1H, д, J=9,5Гц), 4,17 (1H, д, J=9,5Гц), 6,20 (1H, с), 6,82 (2H, д, J=7,8Гц), 7,10 (2H, д, J=8,0Гц), 7,89 (1H, д, J=9,0Гц), 7,94 (1H, с), 8,03 (1H, д, J=8,8Гц), 10,16 (1H, с).

Приклад 47

3-(4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(2-метил-3-нітрофеніл)пропіонамід

а) 2-Метил-N-(2-метил-3-нітрофеніл)акриламід
2-Метил-N-(2-метил-3-нітрофеніл)акриламід отримували, як описано в прикладі 1а, виходячи з 2-метил-3-нітроаніліну і метакрилоїлхлориду.

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆): 1,97 (3H, с), 2,23 (3H, с), 5,56 (1H, с), 5,90 (1H, с), 7,40-7,46 (1H, м), 7,57-7,60 (1H, м), 7,74-7,77 (1H, м), 9,71 (1H, с).

б) (2-Метил-3-нітрофеніл)амід 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти (2-3-нітрофеніл)амід 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти отримували, як описано в прикладі 1b, виходячи з 2-метил-N-(2-метил-3-нітрофеніл)акриламиду.

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆): 1,54 (3H, с), 2,19 (3H, с), 2,99 (1H, д, J=5,1Гц), 3,09 (1H, д, J=5,1Гц), 7,40-7,45 (1H, м), 7,57-7,60 (1H, м), 7,74-7,77 (1H, м), 9,47 (1H, с).

с) 3-(4-Фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(2-метил-3-нітрофеніл)пропіонамід

3-(4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(2-метил-3-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 4-фторфенолу і (2-метил-3-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-1% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆): 1,44 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,96 (1H, д, J=9,5Гц), 4,17 (1H, д, J=9,5Гц), 6,14 (1H, с), 6,93-6,97 (2H, м), 7,08-7,13 (2H, м), 7,41-7,45 (1H, м), 7,66-7,68 (1H, м), 7,72-7,75 (1H, м), 9,72 (1H, с).

Приклад 48

3-(3-Хлор-4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(2-метил-3-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3-Хлор-4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(2-метил-3-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 3-хлор-4-фторфенолу і (2-метил-3-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-1% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, DMCO-d₆): 1,44 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,99 (1H, д, J=9,8Гц), 4,23 (1H, д, J=9,8Гц), 6,15 (1H, с), 6,92-6,97 (1H, м), 7,17-7,20 (1H, м), 7,29-7,35 (1H, м), 7,41-7,46 (1H, м), 7,66-7,69 (1H, м), 7,72-7,75 (1H, м), 9,72 (1H, с).

Приклад 49

2-гідрокси-3-[4-(2-метоксietил)фенокси]-2-N-(2-метил-3-нітрофеніл)пропіонамід

2-гідрокси-3-[4-(2-метоксietил)фенокси]-2-метил-N-(2-метил-3-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-метоксietилфенолу і (2-метил-3-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-2% метанол).

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 1,44 (3H, c), 2,28 (3H, c), 2,72 (2H, т, J=6,8Гц), 3,22 (3H, c), 3,47 (2H, т, J=6,8Гц), 3,94 (1H, д, J=9,4Гц), 4,15 (1H, д, J=9,4Гц), 6,11 (1H, c), 6,84 (2H, д, J=7,9Гц), 7,12 (2H, д, J=7,9Гц), 7,41-7,45 (1H, м), 7,65-7,68 (1H, м), 7,72-7,75 (1H, м), 9,71 (1H, c).

Приклад 50

Етиловий ефір (2-фтор-4-[2-гідрокси-2-(3-метил-4-нітрофеніл)карбамоїл]пропоксифеніл) карбамінової кислоти

а) Етиловий ефір (2-фтор-4-гідроксифеніл)карбамінової кислоти Етилхлорформіат (0,37мл, 3,9ммоль) додавали до розчину 4-аміно-3-фторфенолу (0,5г, 3,9ммоль), що перемішується в 2мл 10% розчину NaOH. Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 30хв. Після охолодження розчин підкисляли хлористоводневою кислотою з отриманням продукту.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 1,20 (3H, т, J=7,0Гц), 4,06 (2H, кв, J=7,0Гц), 6,53-6,59 (2H, м), 7,16-7,21 (1H, м), 8,79 (1H, c), 9,72 (1H, c).

б) Етиловий ефір {2-фтор-4-[2-гідрокси-2-(3-метил-4-нітрофеніл)карбамоїл]пропоксифеніл} карбамінової кислоти

Етиловий ефір{2-фтор-4-[2-гідрокси-2-(3-метил-4-нітрофеніл)карбамоїл]пропоксифеніл} карбамінової кислоти отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з етилового ефіру (2-фтор-4-гідроксифеніл)карбамінової кислоти і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-1,8% метанол).

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 1,20 (3H, т, J=7,0Гц), 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,97 (1H, д, J=9,7Гц), 4,07 (2H, кв, J=7,0Гц), 4,22 (1H, д, J=9,7Гц), 6,21 (1H, c), 6,71-6,73 (1H, м), 6,83-6,87 (1H, м), 7,31-7,35 (1H, м), 7,86-8,05 (3H, м), 8,95 (1H, c), 10,12 (1H, c).

Приклад 51

3-(4-ціано-3-фторфенокси)-2-гідрокси-N-(3-гідроксиметил-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонамід

а) (5-Аміно-2-нітрофеніл)метанол

До розчину 5-аміно-2-нітробензойної кислоти (3,0г, 16,4ммоль) в 40мл тетрагідрофурану додавали 50мл комплексу боран-тетрагідрофуран (1,0М розчин в ТГФ). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1год. Звичайна обробка давала продукт.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 4,79 (2H, д, J=5,4Гц), 5,37 (1H, т, J=5,4Гц), 6,48 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,5Гц), 6,68 (2H, c), 6,99 (1H, д, J=2,5Гц), 7,94 (1H, д, J=9,0Гц).

б) N-(3-Гідроксиметил-4-нітрофеніл)-2-метилакриламід

N-(3-Гідроксиметил-4-нітрофеніл)-2-метилакриламід отримували, як описано в прикладі 1а, виходячи з (5-аміно-2-нітрофеніл)метанолу і метакрилоїлхлориду.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 1,97 (3H, c), 4,85 (2H, д, J=5,2Гц), 5,56 (1H, т, J=5,2Гц), 5,61 (1H, c), 5,90 (1H, c), 7,93 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,1Гц), 8,11 (1H, д, J=9,0Гц), 8,20 (1H, д, J=2,1Гц), 10,32 (1H, c).

с) (3-Гідроксиметил-4-нітрофеніл)амід 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти

(3-Гідроксиметил-4-нітрофеніл)амід 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти отримували, як описано в прикладі 1b, виходячи з N-(3-гідроксиметил-4-нітрофеніл)-2-метилакриламід.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 1,55 (3H, c), 2,98 (1H, д, J=5,1Гц), 3,07 (1H, д, J=5,1Гц), 4,82 (2H, д, J=5,3Гц), 5,53 (1H, т, J=5,3Гц), 7,84 (1H, дд, J=8,9Гц, J=2,4Гц), 8,08 (1H, д, J=8,9Гц), 8,24 (1H, д, J=2,4Гц), 9,99 (1H, c).

д) 3-(4-Ціано-3-фторфенокси)-2-гідрокси-N-(3-гідроксиметил-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонамід

3-(4-Ціано-3-фторфенокси)-2-гідрокси-N-(3-гідроксиметил-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 2-фтор-4-гідроксибензонітрилу і (3-гідроксиметил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-6,6% метанол).

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 1,45 (3H, c), 4,13 (1H, д, J=10,0Гц), 4,38 (1H, д, J=10,0Гц), 4,83 (2H, д, J=5,4Гц), 5,51 (1H, т, J=5,4Гц), 6,25 (1H, c), 6,94-6,98 (1H, м), 7,16-7,20 (1H, м), 7,77-7,82 (1H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,4Гц), 8,09 (1H, д, J=9,0Гц), 8,34 (1H, д, J=2,4Гц), 10,24 (1H, c).

Приклад 52

3-(4-фторфеніламіно)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

Суміш (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти (0,2 г, 0,85ммоль), 4-фтораніліну (0,18г, 1,7ммоль) і перхлорату натрію (0,21г, 1,7ммоль) в 2мл ацетонітрилу кип'ятили із зворотним холодильником протягом 6год. Після обробки реакційної суміші неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-1% метанол).

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 1,41 (3H, c), 2,51 (3H, c), 3,10 (1H, дд, J=12,7Гц, J=4,6Гц), 3,41 (1H, дд, J=12,7Гц, J=7,7Гц), 5,26 (1H, м), 6,02 (1H, c), 6,62-6,66 (2H, м), 6,84-6,89 (2H, м), 7,79-7,83 (2H, м), 8,02 (1H, д, J=8,9Гц), 9,99 (1H, c).

Приклад 53

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(4-трифторметилфеніламіно)пропіонамід

2-Гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(4-трифторметилфеніламіно)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 52, виходячи з 4-(трифторметил)аніліну і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-1,5% метанол).

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 1,42 (3H, c), 2,51 (3H, c), 3,23 (1H, дд, J=13,3Гц, J=5,0Гц), 3,51 (1H,

дд, J=13,3Гц, J=7,0Гц), 6,06 (1H, с), 6,18 (1H, м), 6,77 (2H, д, J=8,4Гц), 7,31 (2H, д, J=8,4Гц), 7,79-7,83 (2H, м), 8,01 (1H, д, J=8,9Гц), 10,02 (1H, с).

Приклад 54

2-гідрокси-3-(4-метокси-3-трифторметилфеніламіно)-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

2-гідрокси-3-(4-метокси-3-трифторметилфеніламіно)-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 52, виходячи з 3-аміно-6-метоксибензотрифториду і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-1,5% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,41 (3H, с), 2,51 (3H, с), 3,12 (1H, дд, J=13,0Гц, J=4,8Гц), 3,45 (1H, дд, J=13,0Гц, J=7,7Гц), 3,71 (3H, с), 5,42 (1H, м), 6,00 (1H, с), 6,88 (1H, дд, J=8,9Гц, J=2,7Гц), 6,92 (1H, д, J=2,7Гц), 6,97 (1H, д, J=8,9Гц), 7,78 (1H, дд, J=8,9Гц, J=2,3Гц), 7,81 (1H, д, J=1,9Гц), 8,00 (1H, д, J=8,9Гц), 9,98 (1H, с).

Приклад 55

3-(4-ціанофеніламіно)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(4-ціанофеніламіно)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 52, виходячи з 4-амінобензонітрилу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-5% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,41 (3H, с), 2,52 (3H, с), 3,25 (1H, дд, J=13,5Гц, J=5,3Гц), 3,52 (1H, дд, J=13,5Гц, J=7,0Гц), 6,08 (1H, с), 6,53 (1H, м), 6,75 (2H, д, J=8,8Гц), 7,39 (2H, д, J=8,8Гц), 7,79-7,83 (2H, м), 8,01 (1H, д, J=8,9Гц), 10,02 (1H, с).

Приклад 56

3-(3-Хлор-4-ціанофеніламіно)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3-хлор-4-ціанофеніламіно)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 52, виходячи з 4-аміно-2-хлорбензонітрилу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-3% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,40 (3H, с), 2,52 (3H, с), 3,27 (1H, дд, J=13,8Гц, J=5,5Гц), 3,55 (1H, дд, J=13,8Гц, J=6,9Гц), 6,12 (1H, с), 6,72 (1H, дд, J=8,8Гц, J=2,2Гц), 6,90 (1H, д, J=2,2Гц), 6,95-6,98 (1H, м), 7,46 (1H, д, J=8,7Гц), 7,80 (1H, дд, J=8,9Гц, J=2,3Гц), 7,83 (1H, д, J=2,0Гц), 8,02 (1H, д, J=8,9Гц), 10,05 (1H, с).

Приклад 57

2-Гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(піридин-3-ілоксо)пропіонамід

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(піридин-3-ілоксо)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 3-гідроксипіридину і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений

продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-9% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,45 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,06 (1H, д, J=9,8Гц), 4,31 (1H, д, J=9,8Гц), 6,26 (1H, с), 7,28-7,32 (1H, м), 7,38-7,41 (1H, м), 7,87-7,93 (2H, м), 8,03 (1H, д, J=8,9Гц), 8,15-8,17 (1H, м), 8,26 (1H, д, J=2,4Гц), 10,15 (1H, с).

Приклад 58

2-Гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(піридин-4-ілоксо)пропіонамід

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(піридин-4-ілоксо)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-гідроксипіридину і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-7% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 1,62 (3H, с), 2,63 (3H, с), 4,08 (1H, д, J=9,2Гц), 4,46 (1H, д, J=9,2Гц), 6,79 (2H, д, J=5,1Гц), 7,57 (1H, д, J=9,0Гц), 7,66 (1H, с), 8,05 (1H, д, J=8,8Гц), 8,35 (2H, д, J=5,1Гц), 9,14 (1H, с).

Приклад 59

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(піридин-2-ілоксо)пропіонамід

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(піридин-2-ілоксо)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 2-гідроксипіридину і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-2% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 1,53 (3H, с), 2,61 (3H, с), 4,58 (1H, д, J=12,3Гц), 4,72 (1H, д, J=12,3Гц), 6,87 (1H, д, J=8,3Гц), 7,00 (1H, т, J=6,1Гц), 7,56 (1H, д, J=8,9Гц), 7,64-7,69 (2H, м), 7,81 (1H, с), 8,03 (1H, д, J=8,9Гц), 8,11 (1H, д, J=5,0Гц), 9,33 (1H, с).

Приклад 60

3-(2-хлорпіридин-3-ілоксо)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(2-хлорпіридин-3-ілоксо)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 2-хлор-3-гідроксипіридину і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-2% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,47 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,18 (1H, д, J=9,9Гц), 4,31 (1H, д, J=9,9Гц), 6,28 (1H, с), 7,35-7,39 (1H, м), 7,63 (1H, д, J=8,2Гц), 7,77-7,97 (3H, м), 8,04 (1H, д, J=8,9Гц), 10,13 (1H, с).

Приклад 61

N-(4-фтор-3-метилфеніл)-3-(4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід

а) N-(4-Фтор-3-метилфеніл)-2-метилакриламід

N-(4-Фтор-3-метилфеніл)-2-метилакриламід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-фтор-3-метиланіліну і метакрилоїлхлориду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,94 (3H, с), 2,21 (3H, с), 5,50 (1H, с), 5,78 (1H, с), 7,05-7,10 (1H, м), 7,48-7,51 (1H, м), 7,57-7,59 (1H, м), 9,75 (1H, с).

б) (4-Фтор-3-метилфеніл)амід 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти (4-3-метилфеніл)амід 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти отримували,

як описано в прикладі 1b, виходячи з N-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-метилакриламиду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,52 (3H, c), 2,19- (3H, c), 2,94 (1H, д, J=5,3Гц), 2,99 (1H, д, J=5,3Гц), 7,02-7,07 (1H, м), 7,44-7,48 (1H, м), 7,56-7,59 (1H, м), 9,40 (1H, c).

с) N-(4-Фтор-3-метилфеніл)-3-(4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід

N-(4-Фтор-3-метилфеніл)-3-(4-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 4-фторфенолу і (4-фтор-3-метилфеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-1,4% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,40 (3H, c), 2,20 (3H, c), 3,92 (1H, д, J=9,5Гц), 4,17 (1H, д, J=9,5Гц), 6,03 (1H, c), 6,91-6,95 (2H, м), 7,03-7,10 (3H, м), 7,53-7,57 (1H, м), 7,66-7,68 (1H, м), 9,62 (1H, c).

Приклад 62

3-(4-Ацетиламінофенокси)-N-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід

3-(4-Ацетиламінофенокси)-N-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід отримували, як описано в прикладі 61, виходячи з 4-ацетиламінофенолу і (4-фтор-3-метилфеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,40 (3H, c), 2,00 (3H, c), 2,20 (3H, c), 3,90 (1H, д, J=9,5Гц), 4,15 (1H, д, J=9,5Гц), 6,03 (1H, c), 6,84 (2H, д, J=8,7Гц), 7,03-7,08 (1H, м), 7,44 (2H, д, J=8,7Гц), 7,54-7,57 (1H, м), 7,67-7,69 (1H, м), 9,62 (1H, c), 9,75 (1H, c).

Приклад 63

3-(3-Хлор-4-ціанофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3-Хлор-4-ціанофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 2-хлор-4-гідроксибензонітрилу і (2-метил-3-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-1,2% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,44 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,13 (1H, д, J=10,1Гц), 4,39 (1H, д, J=10,1Гц), 6,29 (1H, c), 7,09 (1H, д, J=8,8Гц, J=2,4Гц), 7,36 (1H, д, J=2,4Гц), 7,84-7,91 (3H, м), 8,03 (1H, д, J=8,9Гц), 10,15 (1H, c).

Приклад 64

3-(4-ціано-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(2-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

а) 2-Метил-N-(2-метил-4-нітрофеніл)акриламід 2-Метил-N-(2-метил-4-нітрофеніл)акриламід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 2-метил-4-нітроаніліну і метакрилоїлхлориду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,98 (3H, c), 2,34 (3H, c), 5,59 (1H, c), 5,91 (1H, c), 7,74 (1H, д, J=8,8Гц), 8,07 (1H, д, J=8,8Гц, J=2,7Гц), 8,15 (1H, д, J=2,6Гц), 9,53 (1H, c).

б) (2-Метил-4-нітрофеніл)амід 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти

(2-Метил-4-нітрофеніл)амід 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти отримували, як описано в прикладі 1b, виходячи з 2-метил-N-(2-метил-4-нітрофеніл)акриламиду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,55 (3H, c), 2,30 (3H, c), 3,03 (1H, д, J=5,1Гц), 3,15 (1H, д, J=5,1Гц), 7,86 (1H, д, J=8,9Гц), 8,08 (1H, д, J=8,9Гц, J=2,6Гц), 8,15 (1H, д, J=2,5Гц), 9,13 (1H, c).

с) 3-(4-Ціано-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(2-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(4-ціано-3-фторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(2-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 2-фтор-4-гідроксибензонітрилу і (2-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-1,3% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,46 (3H, c), 2,37 (3H, c), 4,13 (1H, д, J=10,1Гц), 4,37 (1H, д, J=10,1Гц), 6,51 (1H, c), 6,95-6,98 (1H, м), 7,17-7,21 (1H, м), 7,78-7,83 (1H, м), 8,05-8,12 (2H, м), 8,18 (1H, д, J=2,3Гц), 9,57 (1H, c).

Приклад 65

3-(3-Хлор-4-ціанофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(2-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3-Хлор-4-ціанофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(2-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 64с, виходячи з 2-хлор-4-гідроксибензонітрилу і (2-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-1,3% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,46 (3H, c), 2,37 (3H, c), 4,15 (1H, д, J=10,1Гц), 4,39 (1H, д, J=10,1Гц), 6,51 (1H, c), 7,10 (1H, д, J=8,8Гц, J=2,4Гц), 7,37 (1H, д, J=2,4Гц), 7,86 (1H, д, J=8,8Гц), 8,05-8,12 (2H, м), 8,18 (1H, д, J=2,3Гц), 9,56 (1H, c).

Приклад 66

3-(4-ціано-3-фторфенокси)-N-(3-форміл-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід

3-(4-ціано-3-фторфенокси)-2-гідрокси-N-(3-гідроксиметил-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонамід (0,2г, 0,51ммоль) розчиняли в дихлорметані (10мл) і додавали оксид марганцю (IV) (0,4г, 4,6ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48год. Твердий окислювач видаляли фільтруванням і розчинник випаровували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (суміш дихлорметан-3% метанол).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,45 (3H, c), 4,13 (1H, д, J=10,0Гц), 4,38 (1H, д, J=10,0Гц), 6,32 (1H, c), 6,94-6,97 (1H, м), 7,16-7,20 (1H, м), 7,77-7,82 (1H, м), 8,18-8,24 (2H, м), 8,36 (1H, д, J=2,1Гц), 10,28 (1H, c), 10,55 (1H, c).

Приклад 67

3-[4-(2-Диметиламіноетокси)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

а) [2-(4-Бензилоксифенокси)етил]диметиламін 4-(Бензилокси)фенол (2,89г, 0,01443ммоль) в диметилформаміді (15мл) і гідрохлорид 2-(диметиламіно)етилхлориду (2,32г, 0,01611ммоль) одночасно додавали невеликими порціями до 55-65% дисперсії гідриду натрію в мінеральному маслі (0,033ммоль) в диметилформаміді (5мл) при 0°C. Потім суміші давали нагрітися до 90°C і перемішування продовжували протягом 1,5год. Охолоджену

суміш виливали у воду. Отриману суміш екстрагували толуолом. Об'єднані екстракти промивали 2,5М розчином NaOH і водою і сушили над Na₂SO₄. Толуол випаровували і отриманий продукт використовували, як такий, на наступній стадії.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): 2,20 (6H, c), 2,58 (2H, т, ³J=5,9Гц), 3,96 (2H, т, ³J=5,9Гц), 5,03 (2H, c), 6,85 (2H, д, ³J=9,3Гц), 6,92 (2H, д, ⁵J=9,3Гц), 7,30-7,44 (5H, м).

б) 4-(2-Диметиламіноетокси)фенол
Переміщуваний розчин [2-(4-бензилоксифенокси)етил]диметиламіну (3,36г, 0,01238 моль) в суміші 6М HCl (67мл)-етанол (33,5мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 6,5год. Потім етанол випаровували і рН доводили до 8 2,5М розчином NaOH. Продукт екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою і сушили над Na₂SO₄. Видалення розчинника при зниженому тиску давало неочищений продукт, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням суміші гептан/етилацетат (9:1-6:4) як градієнтного елюенту.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): 2,20 (6H, c), 2,57 (2H, т, ³J=5,9Гц), 3,92 (2H, т, ³J=5,9Гц), 6,65 (2H, д, ³J=9,1Гц), 6,74 (2H, д, ³J=9,0Гц), 8,85 (1H, c, -OH).

с) 3-[4-(2-Диметиламіноетокси)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-[4-(2-Диметиламіноетокси)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 4-(2-диметиламіноетокси)фенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Продукт екстрагували при рН 8. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші дихлорметан-метанол як градієнтного елюенту (метанол 0-20%). Кристалізація з толуолу.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,42 (3H, c), 2,19 (6H, c), 2,53 (3H, c), 2,57 (2H, т, ³J=5,8Гц), 3,90 (1H, д, ²J_{gem}=9,6Гц), 3,95 (2H, т, ³J=5,9Гц), 4,14 (1H, д, ²J_{gem}=9,5Гц), 6,18 (1H, c, -OH), 6,83 (4H, c), 7,88 (1H, дд, ⁵J=9,0Гц, ⁴J=2,3Гц), 7,93 (1H, д, ⁴J=1,8Гц), 8,04 (1H, д, ³J=9,0Гц), 10,14 (1H, c, -NHCO-).

Приклад 68

3-(4-ціанометилфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(4-ціанометилфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 4-гідроксибензилціаніду і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтного елюенту (9:1-7:3) Кристалізація з толуолу, т. пл. 143-145°C.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,92 (2H, c), 3,98 (1H, д, ²J_{gem}=9,7Гц), 4,21 (1H, д, ²J_{gem}=9,7Гц), 6,17 (1H, уш. c, -OH), 6,94 (2H, д, ³J=8,1Гц), 7,23 (2H, д, ³J=8,7Гц), 7,87 (1H, дд, ³J=9,0Гц, ⁴J=2,2Гц), 7,92 (1H, c), 8,03 (1H, д, ³J=8,9Гц), 10,09 (1H, уш. c, -NHCO-).

Приклад 69

3-[4-(2-хлоретіл)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-[4-(2-хлоретіл)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 4-(2-хлоретіл)фенолу [A.C. Spivey et al. J. Org. Chem. 65 (2000) 5253; P.G. Baraldi et al. J. Med. Chem. 45 (2002) 115] і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали двічі флеш-хроматографією з використанням спочатку суміші гептан/етилацетат як градієнтного елюенту (9:1-8:2) і потім тільки дихлорметану.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 2,93 (2H, т, ³J=7,1Гц), 3,77 (2H, т, ³J=7,1Гц), 3,95 (1H, д, ²J_{gem}=9,6Гц), 4,19 (1H, д, ²J_{gem}=9,6Гц), близько 6,2 (1H, уш. c, -OH), 6,85 (2H, д, ³J=8,6Гц), 7,16 (2H, д, ³J=8,7Гц), 7,89 (1H, дд, ³J=9,0Гц, ⁴J=2,3Гц), 7,94 (1H, д, ⁴J=2,2Гц), 8,04 (1H, д, ³J=9,0Гц), близько 10,2 (1H, уш. c, -NHCO-).

Приклад 70

2-гідрокси-3-(4-гідроксиметилфенокси)-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

2-гідрокси-3-(4-гідроксиметилфенокси)-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 4-гідроксибензилового спирту і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтного елюенту (95:5-25:75).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,95 (1H, д, ²J_{gem}=9,6Гц), 4,18 (1H, д, ²J_{gem}=9,6Гц), 4,39 (2H, д, ³J=5,3Гц), 5,05 (1H, т, ³J=5,7Гц), 6,22 (1H, c, -OH), 6,86 (2H, д, ³J=8,6Гц), 7,19 (2H, д, ³J=8,8Гц), 7,89 (1H, дд, ³J=9,0Гц, ⁴J=2,3Гц), 7,94 (1H, д, ⁴J=2,2Гц), 8,04 (1H, д, ³J=9,0Гц), 10,16 (1H, c, -NHCO-).

Приклад 71

2-гідрокси-3-(4-гідроксифенокси)-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

2-гідрокси-3-(4-гідроксифенокси)-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з гідрохінону і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтного елюенту (9:1-6:4).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,40 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,86 (1H, д, ²J_{gem}=9,4Гц), 4,10 (1H, д, ²J_{gem}=9,4Гц), 5,76 (1H, уш. c, -OH), 6,63 (2H, д, ³J=9,0Гц), 6,73 (2H, д, ³J=9,0Гц), 7,88 (1H, дд, ³J=9,0Гц, ⁴J=2,4Гц), 7,93 (1H, д, ⁴J=2,4Гц), 8,04 (1H, д, ³J=9,0Гц), 8,92 (1H, уш. c, ArOH), 10,13 (1H, уш. c, -NHCO-).

Приклад 72

3-(3-Ціанофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3-ціанофенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 3-ціанофенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші

гептан/етилацетат як градієнтного елюенту. Кристалізація з толуолу, т. пл. 107-110°C.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): 1,44 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,06 (1H, д, ²J_{gem}=10,0Гц), 4,31 (1H, д, ²J_{gem}=9,9Гц), близько 6,3 (1H, уш. с, -ОН), 7,27 (1H, м), 7,38 (1H, дТ, ³J=7,5Гц, ⁴J=1,3Гц), 7,43 (1H, м), 7,46 (1H, т, ³J=7,8Гц), 7,87 (1H, дд, ³J=9,0Гц, ⁴J=2,3Гц), 7,91 (1H, д, ⁴J=9,0Гц, ⁴J=1,9Гц), 8,03 (1H, д, ³J=9,0Гц), близько 10,1 (1H, уш. с, -NHCO-).

Приклад 73

3-(3-Фтор-5-трифторметилфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3-Фтор-5-трифторметилфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 3-фтор-5-(трифторметил)фенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтного елюенту. Кристалізація з суміші толуол/гептан.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,44 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,15 (1H, д, ²J_{gem}=10,0Гц), 4,37 (1H, д, ²J_{gem}=10,0Гц), 6,26 (1H, уш. с, -ОН), 7,12 (1H, с), 7,19-7,22 (2H, м), 7,87 (1H, дд, ³J=8,9Гц, ⁴J=2,3Гц), 7,92 (1H, д, ⁴J=1,9Гц), 8,03 (1H, д, ³J=9,0Гц), 10,15 (1H, уш. с, -NHCO-).

Приклад 74

3-(3,5-Дифторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3,5-Дифторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 3,5-дифторфенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтного елюенту (95:5-70:30). Кристалізація з толуолу, т. пл. 104-106°C.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,01 (1H, д, ²J_{gem}=9,9Гц), 4,27 (1H, д, ²J_{gem}=9,8Гц), близько 6,3 (1H, уш. с, -ОН), 6,71 (2H, дд, ³J_{HF}=9,5Гц, ⁴J_{HH}=2,1Гц), 6,76 (1H, тТ, ³J_{HF}=9,4Гц, ⁴J_{HH}=2,3Гц), 7,87 (1H, дд, ³J=9,0Гц, ⁴J=2,4Гц), 7,92 (1H, д, ⁴J=2,2Гц), 8,04 (1H, д, ³J=9,0Гц), близько 10,1 (1H, уш. с, -NHCO-).

Приклад 75

3-(2,3-Дифторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(2,3-Дифторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 2,3-дифторфенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали двічі флеш-хроматографією з використанням спочатку суміші гептан/етилацетат (8:2) і потім дихлорметану як елюенту. Розтирання в гептані, т. пл. 68-73°C.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): 1,44 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,11 (1H, д, ²J_{gem}=9,9Гц), 4,31 (1H, д, ²J_{gem}=9,8Гц), 6,28 (1H, с, -ОН), 6,93-7,14 (3H, м), 7,86 (1H, дд, ³J=8,9Гц, ⁴J=2,3Гц), 7,91 (1H, д,

⁴J=2,1Гц), 8,03 (1H, д, ³J=8,9Гц), 10,15 (1H, с, -NHCO-).

Приклад 76

3-(2,6-Дифторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(2,6-Дифторфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 2,6-дифторфенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтного елюенту (9:1-7:3).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,40 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,16 (1H, д, ²J_{gem}=10,0Гц), 4,31 (1H, д, ²J_{gem}=10,0Гц), 6,18 (1H, уш. с, -ОН), 7,06-7,12 (3H, м), 7,86 (1H, дд, ⁵J=8,9Гц, ⁴J=2,3Гц), 7,88 (1H, д, ⁴J=2,3Гц), 8,04 (1H, д, ³J=8,8Гц), 10,08 (1H, уш. с, -NHCO-).

Приклад 77

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(3-трифторметилфенокси)пропіонамід

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(3-трифторметилфенокси)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 3-гідроксибензотрифториду і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтного елюенту (9:1-5:5). Кристалізація з суміші CH₂Cl₂/Et:ОН/гептан, т. пл. 84-87°C.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,45 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,07 (1H, д, ²J_{gem}=9,8Гц), 4,33 (1H, д, ²J_{gem}=9,8Гц), 6,25 (1H, уш. с, -ОН), 7,23 (1H, с), 7,24 (1H, д, ⁵J=6,7Гц), 7,28 (1H, д, ³J=7,7Гц), 7,50 (1H, т, ³J=Q, 3Гц), 7,88 (1H, дд, ³J=8,9Гц, ⁴J=2,3Гц), 7,92 (1H, д, ⁴J=2,0Гц), 8,03 (1H, д, ³J=9,0Гц), 10,15 (1H, уш. с, -NHCO-).

Приклад 78

3-(3,5-Дихлорфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-(3,5-Дихлорфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 3,5-дихлорфенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як елюенту (9:1). Кристалізація з толуолу, т. пл. 141-143°C.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,42 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,05 (1H, д, ²J_{gem}=10,1Гц), 4,31 (1H, д, ²J_{gem}=10,1Гц), близько 6,2 (1H, уш. с, -ОН), 7,04 (2H, спотворений д, ⁴J=1,9Гц), 7,13 (1H, спотворений т, ⁴J=1,7Гц), 7,87 (1H, д, ³J=8,9Гц), 7,92 (1H, с), 8,04 (1H, д, ⁵J=8,90Гц), близько 10,1 (1H, уш. с, -NHCO-).

Приклад 79

3-[4-(3-хлорпропіл)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

а) 4-(3-Хлорпропіл)фенол

3-(4-гідроксифеніл)-1-пропанол (0,97г, 0,006374моль) і концентровану HCl (20мл) нагрівали при 100°C протягом 14год. Після охолодження реакційну суміш виливали у воду і екстрагу-

вали етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили і концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного продукту. Очищення флеш-хроматографією (суміш гептан/етилацетат 9:1) давала чистий продукт (0,98 г, 90%).

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): 1,95 (2H, квінтет, $^3J=7,0\text{Гц}$), 2,59 (2H, т, $^3J=7,5\text{Гц}$), 3,58 (2H, т, $^3J=6,5\text{Гц}$), 6,67 (2H, д, $^5J=8,2\text{Гц}$), 6,99 (2H, д, $^3J=8,2\text{Гц}$), 9,15 (1H, с, -ОН).

б) 3-[4-(3-хлорпропіл)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-[4-(3-хлорпропіл)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 4-(3-хлорпропіл)фенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Очищення двічі флеш-хроматографією (спочатку тільки дихлорметан і потім суміш гептан/етилацетат 9:1 як елюент) давало чистий продукт, т. пл. 110-112°C.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): 1,43 (3H, с), 1,95 (2H, квінтет, $^3J=7,0\text{Гц}$), 2,53 (3H, с), 2,62 (2H, т, $^3J=7,4\text{Гц}$), 3,58 (2H, т, $^3J=6,5\text{Гц}$), 3,95 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,6\text{Гц}$), 4,18 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,5\text{Гц}$), 6,15 (1H, уш. с, -ОН), 6,84 (2H, д, $^3J=8,5\text{Гц}$), 7,10 (2H, д, $^3J=8,4\text{Гц}$), 7,88 (1H, д, $^3J=9,1\text{Гц}$), 7,93 (1H, с), 8,03 (1H, д, $^3J=9,0\text{Гц}$), 10,14 (1H, уш. с, - NHCO -).

Приклад 80

3-[4-(2-Хлоретокси)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-[4-(2-хлоретокси)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 4-(2-хлоретокси)фенолу [H.K.A.C. Coolen et al., Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas 114 (2) (1995) 65] і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат (75:25) як елюент, т. пл. 131-133°C.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): 1,42 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,88-3,93 (3H, м), 4,14-4,18 (3H, м), близько 6,2 (1H, уш. с, -ОН), 6,86 (4H, с), 7,88 (1H, д, $^3J=9,0\text{Гц}$), 7,92 (1H, с), 8,04 (1H, д, $^3J=9,0\text{Гц}$), близько 10,1 (1H, уш. с, - NHCO -).

Приклад 81

2-гідрокси-3-(4-метоксиметилфенокси)-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

2-гідрокси-3-(4-метоксиметилфенокси)-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)

пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 4-(метоксиметил)фенолу [J.M. Saa et al., J. Org. Chem. 53 (1988) 4263; D.R. Dinunel and D. Shepard, J. Org. Chem. 47 (1982) 22] і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали з використанням флеш-хроматографії декілька разів (суміш дихлорметан/метанол 99:1, гептан/етилацетат як градієнтний елюент (9:1-7:3), дихлорметан/метанол 99,5:0,5).

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,22 (3H, с), 3,97 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,6\text{Гц}$), 4,20 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,5\text{Гц}$), 4,30 (2H, с), 6,19 (1H, уш. с, -ОН), 6,89 (2H, д, $^3J=7,9\text{Гц}$), 7,20 (2H, д, $^3J=8,2\text{Гц}$), 7,88 (1H, д, $^3J=9,0\text{Гц}$), 7,93 (1H, с), 8,04 (1H, д, $^3J=9,0\text{Гц}$), 10,13 (1H, уш. с, - NHCO -).

Приклад 82

3-[4-(2-фторетіл)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

Розчин 2-гідрокси-3-[4-(2-гідроксietілфенокси)-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід (отриманого в прикладі 20, 300мг, 0,0008012моль) в сухому CH_2Cl_2 (3мл) обробляли Deoxo-Fluor® (195мг, 0,0008813моль) в сухому CH_2Cl_2 (1мл) при температурі від -15 до -10°C. Розчин перемішували протягом 2год. при 0°C і потім протягом 3 діб при кімнатній температурі. Додавали насичений розчин NaHCO_3 і суміш екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти промивали водою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали з використанням дихлорметану як елюенту. Кристалізація з толуолу давала бажану сполуку у вигляді чистих кристалів: т. пл. 102-105°C.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,88 (2H, дТ, $^3J_{\text{HF}}=24,4\text{Гц}$, $^3J=6,4\text{Гц}$), 3,95 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,8\text{Гц}$), 4,18 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,5\text{Гц}$), 4,56 (2H, дТ, $^2J_{\text{HF}}=41,4\text{Гц}$, $^3J=6,4\text{Гц}$), 6,18 (1H, уш. с, -ОН), 6,85 (2H, д, $^3J=8,5\text{Гц}$), 7,15 (2H, д, $^3J=8,4\text{Гц}$), 7,88 (1H, д, $^3J=9,0\text{Гц}$), 7,93 (1H, с), 8,03 (1H, д, $^3J=9,0\text{Гц}$), 10,13 (1H, уш. с, - NHCO -).

Приклад 83

3-(4-фторметилфенокси)-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

Розчин 2-гідрокси-3-(4-гідроксиметилфенокси)-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід (отриманого в прикладі 70, 950мг, 0,002636моль) в сухому CH_2Cl_2 (6,5мл) обробляли Deoxo-Fluor® (875мг, 0,003954моль) в CH_2Cl_2 (3мл) при температурі -76°C. Розчин перемішували при -10°C протягом 3год. Додавали насичений розчин NaHCO_3 і суміш екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти промивали водою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтний елюент (9:1-5:5). Кристалізація з суміші дихлорметан/гептан давала бажану сполуку.

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): 1,44 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,00 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,7\text{Гц}$), 4,24 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,6\text{Гц}$), 5,30 (2H, д, $^2J_{\text{HF}}=48,6\text{Гц}$), 6,21 (1H, с, -ОН), 6,95 (2H, д, $^3J=8,4\text{Гц}$), 7,34 (2H, д, $^3J=8,6\text{Гц}$), 7,84 (1H, дд, $^3J=9,0\text{Гц}$, $^4J=2$, Q Гц), 7,93 (1H, уш. с), 8,03 (1H, д, $^3J=9,0\text{Гц}$), 10,14 (1H, с, - NHCO -).

Приклад 84

3-[4-(2-Брометил)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

а) 4-(2-Брометил)фенол

(4-гідроксифенетилловий) спирт (1,50г, 0,01086моль) і 48% мас. % бромистоводневу кислоту (10мл) нагрівали при 100°C протягом 1,5год. Після охолодження реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили і концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного продукту. Очищення флеш-хроматографією (суміш гептан/етилацетат 9:1) давало чистий продукт (2,01г, 92%).

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): 2,99 (2H, т, $^3J=7,4\text{Гц}$), 3,63 (2H, т, $^3J=7,4\text{Гц}$), 6,68 (2H, д, $^5J=8,5\text{Гц}$), 7,05 (2H, д, $^3J=8,3\text{Гц}$), 9,24 (1H, с, -ОН).

б) 3-[4-(2-Брометил)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-[4-(2-Брометил)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 4-(2-брометил)фенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (суміш дихлорметан/метанол 99:1 або толуол/метанол 99,5:0,5) давало неочищений продукт. Кінцеве очищення проводили препаративною ВЕРХ.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 1,59 (3H, с), 2,63 (3H, с), 3,10 (2H, т, $^3\text{J}=7,5\text{Гц}$), близько 3,5 (-ОН), 3,52 (2H, т, $^3\text{J}=7,4\text{Гц}$), 3,98 (1H, д, $^2\text{J}_{\text{gem}}=9,0\text{Гц}$), 4,44 (1H, д, $^2\text{J}_{\text{gem}}=9,0\text{Гц}$), 6,87 (2H, д, $^3\text{J}=8,6\text{Гц}$), 7,13 (2H, д, $^3\text{J}=8,6\text{Гц}$), 7,57 (1H, дд, $^3\text{J}=8,9\text{Гц}$, $^4\text{J}=2,3\text{Гц}$), 7,65 (1H, д, $^4\text{J}=2,2\text{Гц}$), 8,06 (1H, д, $^3\text{J}=8,9\text{Гц}$), 9,00 (1H, с, - NHCO -).

Приклад 85

2-гідрокси-3-[4-(2-йодетил)фенокси]-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

а) 4-(2-Йодетил)фенол

Трифенілфосфін (1,57г, 0,006моль) і імідазол (0,41г, 0,006моль) додавали в сухий дихлорметан (20мл). Коли імідазол був в розчині, додавали йод (1,52г, 0,006моль). Після осадження гідройодид імідазолу додавали (4-гідроксифенетиловий)спирт (0,69г, 0,005моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4год. Додавали воду і суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракти промивали водою, сушили і концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного продукту. Очищення флеш-хроматографією (суміш гептан/етилацетат як градієнтний елюент 9:1-6:4) давало чистий продукт.

^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): 2,99 (2H, т, $^3\text{J}=7,6\text{Гц}$), 3,38 (2H, т, $^3\text{J}=7,6\text{Гц}$), 6,68 (2H, д, $^3\text{J}=8,5\text{Гц}$), 7,03 (2H, д, $^3\text{J}=8,5\text{Гц}$), 9,24 (1H, с, -ОН).

б) 2-Гідрокси-3-[4-(2-йодетил)фенокси]-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

2-гідрокси-3-[4-(2-йодетил)фенокси]-2-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 4-(2-йодетил)фенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (суміш гептан/етилацетат як градієнтний елюент 9:1-6:4) давало неочищений продукт. Кінцеве очищення проводили препаративною ВЕРХ.

^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,03 (2H, т, $^3\text{J}=7,4\text{Гц}$), 3,40 (2H, т, $^3\text{J}=7,4\text{Гц}$), 3,96 (1H, д, $^2\text{J}_{\text{gem}}=9,6\text{Гц}$), 4,19 (1H, д, $^2\text{J}_{\text{gem}}=9,6\text{Гц}$), 6,17 (1H, с, -ОН), 6,85 (2H, д, $^3\text{J}=8,6\text{Гц}$), 7,14 (2H, д, $^3\text{J}=8,6\text{Гц}$), 7,88 (1H, дд, $^3\text{J}=9,0\text{Гц}$, $^4\text{J}=2,2\text{Гц}$), 7,93 (1H, д, $^4\text{J}=2,0\text{Гц}$), 8,03 (1H, д, $^3\text{J}=9,0\text{Гц}$), 10,13 (1H, с, - NHCO -).

Приклад 86

3-[4-(2-Брометокси)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

а) 4-(2-Брометокси)фенол

Карбонат калію (7,53г, 0,05448моль) додавали до розчину гідрокінону (2,00г, 0,01816моль) і 1,2-диброметану (3,39г, 0,01805моль) в ацетоні (50 мл). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 6 год. в атмосфері азоту. Отриману су-

міш фільтрували, додавали воду і рН доводили до 2-3. Суміш екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтний елюент (95:5-70:30) з отриманням чистої бажаної сполуки у вигляді білих кристалів.

^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): 3,74 (2H, т, $^3\text{J}=5,5\text{Гц}$), 4,19 (2H, т, $^3\text{J}=5,5\text{Гц}$), 6,67 (2H, д, $^3\text{J}=8,9\text{Гц}$), 6,78 (2H, д, $^3\text{J}=8,9\text{Гц}$), 8,95 (1H, с, -ОН).

б) 3-[4-(2-Брометокси)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-[4-(2-Брометокси)фенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 4-(2-брометокси)фенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтний елюент (9:1-6:4). Бажану сполуку кристалізували з дихлорметану, т. пл. 135-138°C.

^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): 1,42 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,75 (2H, т, $^3\text{J}=5,5\text{Гц}$), 3,92 (1H, д, $^2\text{J}_{\text{gem}}=9,6\text{Гц}$), 4,15 (1H, д, $^2\text{J}_{\text{gem}}=9,5\text{Гц}$), 4,23 (2H, т, $^3\text{J}=5,4\text{Гц}$), 6,16 (1H, уш. с, -ОН), 6,86 (4H, с), 7,88 (1H, дд, $^3\text{J}=9,0\text{Гц}$, $^4\text{J}=2,2\text{Гц}$), 7,92 (1H, д, $^4\text{J}=1,7\text{Гц}$), 8,04 (1H, д, $^3\text{J}=8,9\text{Гц}$), 10,12 (1H, уш. с, - NHCO -).

Приклад 87

3-[4-(2-хлоретіл)-3-фторфенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

а) 3-Фтор-4-(2-гідроксіетіл)фенол

Комплекс боран-тетрагідрофуран (1,0М розчин в ТГФ, 22 мл, 0,02200 моль) додавали по краплях до розчину (2-фтор-4-гідроксифеніл)оцтової кислоти (P.C. Belanger et al. EP 106565 B1, 2,27 г, 0,01145 моль) в сухому ТГФ (40 мл) в атмосфері азоту при -10°C і отриманий розчин перемішували протягом 2 год. при -10°C. Додавали воду і продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою, сушили і упарювали у вакуумі з отриманням продукту.

^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): 2,62 (2H, т, $^3\text{J}=1,2\text{Гц}$), 3,50 (2H, м), 4,63 (1H, т, $^5\text{J}=5,4\text{Гц}$, - CH_2OH), 6,47-6,53 (2H, м), 7,06 (1H, т, $^3\text{J}_{\text{HH}}=^4\text{J}_{\text{HF}}=8,5\text{Гц}$), 9,60 (1H, с, ArOH).

б) 4-(2-хлоретіл)-3-фторфенол

4-(2-хлоретіл)-3-фторфенол отримували, як описано в прикладі 74а, виходячи з 3-фтор-4-(2-гідроксіетіл)фенолу. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням суміші гептан/етилацетат як елюент (85:15).

^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): 2,93 (2H, т, $^3\text{J}=7,1\text{Гц}$), 3,74 (2H, т, $^3\text{J}=7,1\text{Гц}$), 6,51-6,57 (2H, м), 7,13 (1H, т, $^5\text{J}_{\text{HH}}=^4\text{J}_{\text{HF}}=8,7\text{Гц}$), 9,75 (1H, с, ArOH).

с) 3-[4-(2-Хлоретіл)-3-фторфенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-[4-(2-хлоретіл)-3-фторфенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 4-(2-хлоретіл)-3-фторфенолу і (3-метил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової

кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням дихлорметану як елюенту. Продукт кристалізували з суміші дихлорметан/гептан, т. пл. 77-79°C.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,97 (2H, т, ³J=6,9Гц), 3,76 (2H, т, ³J=7,0Гц), 3,98 (1H, д, ²J_{gem}=9,8Гц), 4,23 (1H, д, ²J_{gem}=9,7Гц), близько 6,2 (1H, уш. с, -ОН), 6,73 (1H, дд, ³J=8,5Гц, ⁴J=2,4Гц), 6,80 (1H, дд, ³J_{HF}=12,1Гц, ⁴J_{HH}=2,5Гц), 7,24 (1H, т, ³J_{HH}=⁴J_{HF}=8,8Гц), 7,87 (1H, дд, ³J=9,0Гц, ⁴J=2,3 Гц), 7, 92 (1H, д, ⁴J=2,0Гц), 8,03 (1H, д, ³J=9,0Гц), близько 10,1 (1H, уш. с, -NHCO-).

Приклад 88

3-(4-ціанофенокси)-N-(3-етил-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід

а) N-(3-Етил-4-нітрофеніл)-2-метилакриламід

N-(3-Етил-4-нітрофеніл)-2-метилакриламід

отримували, як описано в прикладі 1а, виходячи з 3-етил-4-нітрофеніламіну [W.Pfleiderer et al. патент США 2002/0146737 A1] і метакрилоїлхлориду. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат (9:1) як елюенту.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,22 (3H, т, ³J=1,4Гц), 1,97 (3H, с), 2,87 (2H, кв, ³J=7,4Гц), 5,62 (1H, с), 5,88 (1H, с), 7,81 (1H, дд, ⁵J=8,9Гц, ⁴J=2,3Гц), 7,83 (1H, д, ⁴J=2,2Гц), 8,00 (1H, д, ³J=8,8Гц), 10,21 (1H, с, -NHCO-).

б) (3-Етил-4-нітрофеніл)амід 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти

3-хлорпероксибензойну кислоту (14,71г, 0,08524моль) додавали порціями до киплячого розчину N-(3-етил-4-нітрофеніл)-2-метилакриламід (6,68г, 0,02852моль) і 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенолу (149мг) в дихлорметані (180мл). Після кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 5год. реакційній суміші давали охолотитися до кімнатної температури. Осаджену 3-хлорбензойну кислоту відфільтровували і фільтрат екстрагували три рази 1М розчином Na₂CO₃ і водою. Органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і упарювали. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням дихлорметану як елюенту.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,20 (3H, т, ³J=1,4Гц), 1,55 (3H, с), 2,84 (2H, кв, ³J=7,4Гц), 2,99 (1H, д, ²J_{gem}=5,1Гц), 3,06 (1H, д, ²J_{gem}=5,1Гц), 7,81 (1H, дд, ³J=9,0Гц, ⁴J=2,3Гц), 7,85 (1H, д, ⁴J=2,2Гц), 7,97 (1H, д, ³J=9,0Гц), 9,88 (1H, с, -NHCO-).

с) 3-(4-Ціанофенокси)-N-(3-етил-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід

3-(4-ціанофенокси)-N-(3-етил-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 4-ціанофенолу і (3-етил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтного елюенту (9:1-6:4).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,21 (3H, т, ³J=7,4Гц), 1,45 (3H, с), 2,86 (2H, кв, ³J=7,5Гц), 4,09 (1H, д, ²J_{gem}=9,9Гц), 4,33 (1H, д, ²J_{gem}=9,0Гц), 6,26 (1H, уш. с, -ОН), 7,11 (2H, д, ³J=8,8Гц), 7,74 (2H, д, ³J=8,7Гц), 7,89 (1H, д, ³J=9,1Гц), 7,94 (1H, с), 7,98 (1H, д, ⁵J=8,9Гц), 10,17 (1H, уш. с, -NHCO-).

Приклад 89

3-(4-ціано-3-фторфенокси)-N-(3-етил-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід

3-(4-ціано-3-фторфенокси)-N-(3-етил-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід отримували, як описано в прикладі 1с, виходячи з 2-фтор-4-гідроксибензонітрилу і (3-етил-4-нітрофеніл)аміду 2-метилоксиран-2-карбонової кислоти. Неочищений продукт очищали двічі флеш-хроматографією з використанням суміші гептан/етилацетат як градієнтний елюент, і кінцеве очищення проводили препаративною ВЕРХ.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,21 (3H, т, ³J=7,4Гц), 1,44 (3H, с), 2,86 (2H, кв, ³J=7,5Гц), 4,12 (1H, д, ²J_{gem}=10,0Гц), 4,38 (1H, д, ²J_{gem}=10,0Гц), 6,30 (1H, уш. с, -ОН), 6,96 (1H, дд, ³J=8,7Гц, ⁴J=2,2Гц), 7,18 (1H, дд, ³J_{HF}=11,8Гц, ⁴J_{HH}=2,3Гц), 7,80 (1H, т, ³J_{HH}=⁴J_{HF}=8,3Гц), 7,89 (1H, дд, ³J=8,9Гц, ⁴J=2,2Гц), 7,95 (1H, д, ⁴J=2,3Гц), 7,98 (1H, д, ³J=9,0Гц), 10,18 (1H, с, -NHCO-).

Приклад 90

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-3-(3-метил-4-нітрофеніламіно)пропіонамід

2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-

3-(3-метил-4-нітрофеніламіно)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 52, виходячи з 1,2-епокси-2-метил-N-[3-метил-4-нітрофеніл]-2-пропанаміду.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 1,62 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,60 (3H, с), 3,41 (1H, дд, J=13,6Гц, J=6,0Гц), 3,83 (1H, дд, J=13,6Гц, J=6,9Гц), 4,81 (1H, т, J=6,3Гц), 6,46 (1H, д, 2,1Гц), 6,51 (1H, дд, J=9,1Гц, J=2,5Гц), 7,54 (1H, дд, J=8,9Гц, J=2,2Гц), 7,59 (1H, д, J=1,8Гц), 7,97 (1H, д, J=9,0Гц), 8,02 (1H, д, J=8,9Гц), 8,96 (1H, с).

Приклад 91

3-[4-(3,3-Диметилуреїдо)-3-фторфенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

а) 3-(2-Фтор-4-гідроксифеніл)-1,1-диметилсечовина

4-Аміно-3-фторфенол (0,47г, 3,0ммоль) розчиняли в 15мл сухого ТГФ в

атмосфері азоту, охолоджували до 0°C і додавали по краплях N,N'-диметилкарбамілхлорид (0,28мл, 3,0ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 год. Реакційну суміш знову охолоджували до 0°C, додавали 0,2мл води і реакційну суміш фільтрували. Маточний розчин упарювали, розчиняли в 25мл EtOAc, промивали 10мл 1М розчином Na₂CO₃, 10мл води і сушили над Na₂SO₄. Продукт очищали хроматографією (EtOAc:толуол 1:1).

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 2,88 (6H, с), 6,48-6,58 (2H, м), 7,02-7,10 (1H, м), 9,65 (1H, с).

б) 3-[4-(3,3-Диметилуреїдо)-3-фторфенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-[4-(3,3-Диметилуреїдо)-3-фторфенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 3-(2-фтор-4-гідроксифеніл)-1,1-диметилсечовини і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 1,42 (3H, c), 2,53 (3H, c), 2,88 (6H, c), 3,96 (1H, д, J=9,7Гц), 4,21 (1H, д, J=9,7Гц), 6,25 (1H, c), 6,68 (1H, дд, J=8,8Гц, J=2,4Гц), 6,81 (1H, дд, J=12,3Гц, J=2,7Гц), 7,10-7,30 (1H, м), 7,86 (1H, c), 7,88 (1H, дд, J=9,1Гц, J=2,2Гц), 7,93 (1H, д, J=1,9Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 10,15 (1H, c).

Приклад 92

3-[3-Фтор-4-метансульфониламінофенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

а) N-(2-Фтор-4-гідроксифеніл)метансульфонамід

4-Аміно-3-фторфенол (0,254г, 2,0ммоль) розчиняли в 10мл сухого піридину в атмосфері азоту і охолоджували до 0°C. Додавали по краплях метансульфонілхлорид (0,17мл, 2,1ммоль) і перемішували протягом 3 діб при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарювали, додавали 25мл толуолу і упарювали знову. Випаровування толуолу повторювали. Залишок розчиняли в 25мл EtOAc, промивали 20мл води і випаровували досуха з отриманням червоно-коричневого твердого N-(2-фтор-4-гідроксифеніл)метансульфонаміду.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 2,93 (3H, c), 6,56-6,66 (2H, м), 7,14 (1H, т, J=9,0Гц), 9,17 (1H, c), 9,98 (1H, c).

б) 3-[3-Фтор-4-метансульфоніламінофенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

3-[3-Фтор-4-метансульфоніламінофенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з 4-аміно-2-фторфенолу і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 2,92 (3H, c), 3,99 (1H, д, J=9,8Гц), 4,24 (1H, д, J=9,8Гц), 6,25 (1H, c), 6,76 (1H, дд, J=8,9Гц, J=2,0Гц), 6,93 (1H, дд, J=12,1Гц, J=2,7Гц), 7,23 (1H, т, J=9,1Гц), 7,88 (1H, дд, J=9,0Гц, J=2,2Гц), 7,93 (1H, д, J=19Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 9,29 (1H, c), 10,16 (1H, c).

Приклад 93

3-[4-(2-Аміноацетиламіно)-3-фторфенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

а) Трет-бутиловий ефір (2-фтор-4-гідроксифенілкарбамоїл)карбамінової кислоти

Трет-бутоксикарбоніламінооцтову кислоту (=Вос-гліцин) (0,256г, 2,0ммоль) розчиняли в 10мл CH_2Cl_2 в атмосфері азоту, охолоджували до 0°C. Додавали DCC (0,412г, 2,0ммоль) і давали нагрітись до кімнатної температури. Додавали 4-аміно-3-фторфенол (0,350г, 2,0ммоль) в 10мл CH_2Cl_2 з подальшим доданням 5мл ТГФ. Реакційну суміш перемішували протягом 2год. при кімнатній темпе-

ратурі, кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2год. і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарювали, розчиняли в 30мл EtOAc і додавали деяку кількість гептану для осадження залишків (DHU), що утворилися з DCC. Осад відфільтровували і промивали гептаном. Маточний розчин упарювали, розчиняли в 10 мл EtOAc і додавали по краплях 2мл толуолу для осадження. Після фільтрування фільтрат упарювали з отриманням трет-бутилового ефіру (2-фтор-4-гідроксифенілкарбамоїл)карбамінової кислоти.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 1,39 (9H, c), 3,71 (2H, д, J=6,0Гц), 6,52-6,65 (2H, м), 7,00-7,07 (1H, м), 7,41-7,49 (1H, м), 9,34 (1H, c), 9,74 (1H, c).

б) Трет-бутиловий ефір ({2-фтор-4-[2-гідрокси-2-(3-метил-4-нітрофенілкарбамоїл)]метил}карбамінової кислоти

Трет-бутиловий ефір ({2-фтор-4-[2-гідрокси-2-(3-метил-4-нітрофенілкарбамоїл)]метил}карбамінової кислоти отримували, як описано в прикладі 1, виходячи з трет-бутилового ефіру (2-фтор-4-гідроксифенілкарбамоїл)карбамінової кислоти і 1,2-епокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)-2-пропанаміду.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) 1,39 (9H, c), 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,73 (2H, д, J=5,4Гц), 3,97 (1H, д, J=9,8Гц), 4,22 (1H, д, J=9,8Гц), 6,24 (1H, c), 6,74 (1H, д, J=9,3Гц), 6,89 (1H, д, J=12,0Гц), 7,00-7,10 (1H, м), 7,60 (1H, т, J=8,9Гц), 7,88 (1H, д, J=9,0Гц), 7,93 (1H, c), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц), 9,46 (1H, c), 10,15 (1H, c).

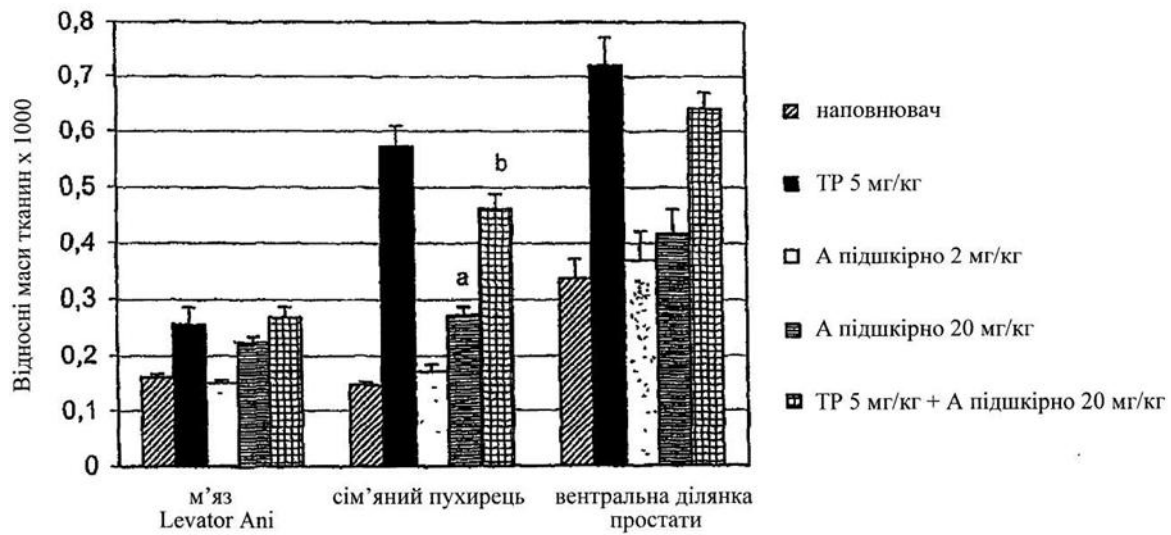
с) 3-[4-(2-Аміноацетиламіно)-3-фторфенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонамід

Трет-бутиловий ефір ({2-фтор-4-[2-гідрокси-2-(3-метил-4-нітрофенілкарбамоїл)]метил}карбамінової кислоти

(0,160г, 0,3ммоль) розчиняли в

5мл CH_2Cl_2 в атмосфері азоту і охолоджували до 0°C. Додавали по краплях трифтороцтову кислоту (0,5мл) і реакційній суміші давали нагрітись до кімнатної температури з подальшим перемішуванням при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш упарювали досуха, залишок розчиняли в 25мл EtOAc і промивали 10 мл води. Додавали толуол (25мл) і обережно упарювали досуха з отриманням 3-[4-(2-аміноацетиламіно)-3-фторфенокси]-2-гідрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нітрофеніл)пропіонаміду.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,75-3,85 (2H, м), 3,98 (1H, д, J=9,1Гц), 4,24 (1H, д, J=9,3Гц), 6,25 (1H, c), 6,78 (1H, д, J=9,0Гц), 6,95 (1H, д, J=13,0Гц), 7,60-7,72 (1H, м), 7,88 (1H, д, J=8,8Гц), 7,93 (1H, c), 8,00-8,15 (4H, м), 10,05 (1H, c), 10,12 (1H, c).



Фіг. 1