



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77657

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/365

A61K 31/536

A61P 1/00

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 5/00

A61P 7/00

A61P 9/02 (2006.01)

A61P 11/00

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 17/00

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 25/00

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 35/00

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

C07D 265/02 (2006.01)

C07D 307/88 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕ-  
ПАРТАМЕНТ ІНТЕ-  
ЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

## ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) НЕСТЕРОЇДНІ ІНГІБІТОРИ ЗАПАЛЕНЬ

1

2

(21) 2003021765

(22) 23.07.2001

(24) 15.01.2007

(86) PCT/EP01/08501, 23.07.2001

(31) 100 38 639.3

(32) 28.07.2000

(33) DE

(46) 15.01.2007, Бюл. № 1, 2007 р.

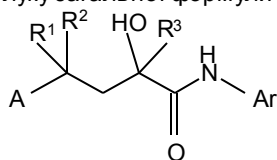
(72) Ярош Стефан, DE, Леманн Манфред, DE, Шміс Норберт, DE, Бухманн Бернд, DE, Ревінкель Хартмут, DE, Дрошер Петер, DE, Скубалла Вернер, DE, Кролікевіч Конрад, DE, Хеннекес Хартвіг, DE, Шаке Хайке, DE, Шоттелиус Арндт, DE

(73) ШЕРІНГ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО, DE

(56) WO0032584 A (KALKBRENNER FRANK; KROLIKIEWICZ KONRAD (DE); EKERDT ROLAND (DE); S) 8 June 2000

WO9854159 A (SCHERING AG) 3 December 1998

(57) 1. Фармацевтичний препарат для лікування запалення, який як активний компонент містить сполуку загальної формули I

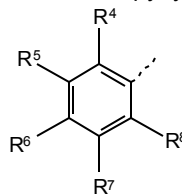


(I)

у якій

$R^1$  і  $R^2$  мають ідентичні або різні значення і означають атом водню,  $C_1$ - $C_5$ алкільну групу або разом із C-атомом ланцюга утворюють 3-7-членне кільце,  $R^3$  означає прямоланцюгову або розгалужену  $C_1$ - $C_5$ алкільну групу або прямоланцюгову або розга-

лужену, частково або повністю фторовану  $C_1$ - $C_5$ алкільну групу, А означає групу



(переривчаста лінія означає місце приєднання), у якій

$R^4$ - $R^8$  мають ідентичні або відмінні один від одного значення і означають атом водню, атом галогену, ціаногрупу, нітрогрупу, групу  $COOR^9$ ,

де  $R^9$  являє собою атом водню, прямоланцюгову або розгалужену  $C_1$ - $C_5$ алкільну групу або бензильну групу, групу  $CONR^{10}$ , де  $R^{10}$  являє собою атом водню або прямоланцюгову або розгалужену  $C_1$ - $C_5$ алкільну групу, групу  $NHR^{11}$ ,

де

$R^{11}$  може являти собою атом водню, прямоланцюгову або розгалужену  $C_1$ - $C_5$ алкільну групу, прямоланцюгову або розгалужену, частково або повністю фторовану  $C_1$ - $C_5$ алкільну групу,  $C_1$ - $C_5$ ацильну групу,  $-SO_2$ -( $C_1$ - $C_5$ )алкільну групу або необов'язково заміщену галогеном або  $C_1$ - $C_5$ алкільною групою  $-SO_2$ -фенільну групу,

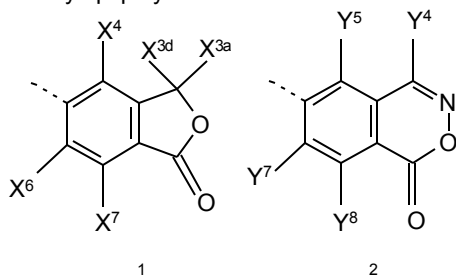
прямоланцюгову або розгалужену  $C_1$ - $C_5$ алкільну групу, прямоланцюгову або розгалужену  $C_2$ - $C_5$ алкільну групу, прямоланцюгову або розгалужену  $C_2$ - $C_5$ алкінільну групу, прямоланцюгову або розгалужену, частково або повністю заміщену атомами фтору  $C_1$ - $C_5$ алкільну групу,  $C_1$ - $C_5$ ацильну групу, арильну групу або гетероарильну групу,  $R^4$  і

(13) C2

(11) 77657

(19) UA

R<sup>5</sup> разом з обома атомами вуглецю кільця А утворюють насичене або ненасичене 5-7-членне карбоциклічне кільце, і Ar означає циклічну систему, вибрану з групи загальних субформул 1 і 2



де радикали X<sup>3a</sup>, X<sup>3b</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> (у субформулі 1) і Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup>, Y<sup>8</sup> (у субформулі 2) мають ідентичні або різні значення і означають атом водню, прямоланцюгову або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілну групу або прямоланцюгову або розгалужену, частково або повністю фторовану C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкілну групу, а радикали X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> (у субформулі 1) або Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup>, Y<sup>8</sup> (у субформулі 2) мають, крім того, ідентичні або різні значення і означають атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкоксигрупу або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алканойлоксигрупу, а також їх рацемати або розділені стереоізомери і відповідно їх фізіологічно прийнятні солі та фармацевтично прийнятний носій.

2. Сполуки загальної формули I, вибрані із групи, яка включає:

6-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

5-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,

6-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

5-[4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,

6-[4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

5-[4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,

6-[4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(2-бром-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(індан-4'-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-[4-(індан-4'-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(+)-6-[4-(індан-4'-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(5-фтор-2-вінілфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-[4-(5-фтор-2-вінілфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(+)-6-[4-(5-фтор-2-вінілфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(4-трифторметилфеніл)валероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-[2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(4-трифторметилфеніл)валероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(+)-6-[2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(4-трифторметилфеніл)валероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(2-бром-3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-[4-(2-бром-3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(+)-6-[4-(2-бром-3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-[4-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(+)-6-[4-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(2-ціано-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(2-етеніл-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(2-етил-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(5-фтор-2-фенілфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-{5-фтор-2-(фуран-2'-іл)феніл}-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(2-бром-3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(1-нафтил)валероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-[2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(1-нафтил)валероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(+)-6-[2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(1-нафтил)валероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(2-хлорфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-[4-(2-хлорфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

[illegible][illegible]

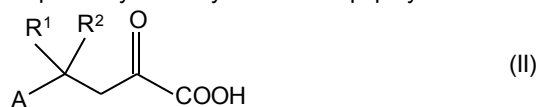
[illegible][illegible]

[illegible][illegible]

[illegible]

- 6-[4-(2,6-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-4-трифторметилкапроїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,  
 (-)-6-[4-(2,6-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-4-трифторметилкапроїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,  
 (+)-6-[4-(2,6-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-4-трифторметилкапроїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,  
 6-{3-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-іл]-2-гідрокси-2-трифторметилпропіоніламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,  
 (-)-6-{3-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-іл]-2-гідрокси-2-трифторметилпропіоніламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,  
 (+)-6-{3-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-іл]-2-гідрокси-2-трифторметилпропіоніламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.  
 3. 2,3-бензоксазин-1-они за п. 2.  
 4. Фармацевтичний препарат за пунктом 1, який **відрізняється** тим, що як активну сполуку містить принаймні одну сполуку, вибрану з групи сполук, наведених у п. 2.  
 5. Лікарський засіб для лікування принаймні одного з наступних захворювань, які супроводжуються в більшості випадків запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:  
 1) захворювання легень,  
 2) ревматичні захворювання/аутоімунні захворювання/за захворювання суглобів,  
 3) алергія,  
 4) запалення стінок кровоносних судин (васкуліт)  
 5) шкірні захворювання,  
 6) захворювання нирок,  
 7) захворювання печінки,  
 8) захворювання шлунково-кишкового тракту,  
 9) проктологічні захворювання,  
 10) захворювання очей,  
 11) захворювання вуха, горла, носа,  
 12) неврологічні захворювання,  
 13) гематологічні захворювання,  
 14) онкологічні захворювання,  
 15) ендокринні захворювання,  
 16) трансплантація органів і тканин,  
 17) важкі шоків стани,  
 18) замісна терапія при недостатності кори надниркових залоз,  
 19) блювання,  
 20) болі запального генезу (наприклад люмбаго), який як активний компонент містить сполуку загальної формули I, як визначено в пункті 1.

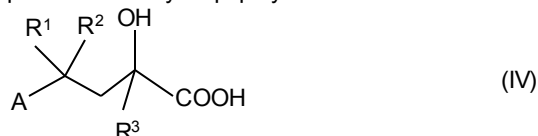
6. Спосіб одержання сполук загальної формули I за п. 1, який **відрізняється** тим, що  $\alpha$ -кетокарбонову кислоту загальної формули II



у якій A,  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  мають значення, вказані для формули I, або в необов'язково етерифікованому вигляді піддають взаємодії зі сполукою загальної формули III



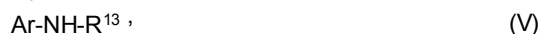
у якій  $\text{R}^3$  має значення, вказані для загальної формули I, а  $\text{R}^{12}$  означає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ алкілну групу, у присутності каталізатора, такого, наприклад, як фторидні солі або основні сполуки, такі як карбонати лужних металів, або з алкілметалевою сполукою, наприклад реактивом Грин'єра або алкіллітієм, з одержанням сполуки формули IV



при необхідності складний ефір знову розщеплюють і потім здійснюють взаємодію зі сполукою загальної формули V



у якій  $\text{R}^{13}$  означає атом водню або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ ацильну групу, а Ar має значення, вказане для формули I, після чого радикал  $\text{R}^{13}$  відщеплюють або безпосередньо піддають взаємодії зі сполукою загальної формули V



у якій  $\text{R}^{13}$  означає атом водню або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ ацильну групу, а Ar має значення, вказане для формули I, при необхідності після активування кислотної функціональної групи, наприклад шляхом переведення в хлорангідрид кислоти, після чого в будь-якій послідовності відщеплюють радикал  $\text{R}^{13}$  і здійснюють взаємодію зі сполукою загальної формули III



у якій  $\text{R}^3$  і  $\text{R}^{12}$  мають вказані вище значення, у присутності каталізатора, такого, наприклад, як фторидні солі або основні сполуки, такі як карбонати лужних металів, або з алкілметалевою сполукою, наприклад реактивом Грин'єра або алкіллітієм.

Даний винахід стосується застосування нестероїдних сполук для одержання лікарських засобів, призначених для лікування запалень, деяких сполук, вибраних із групи сполук такого типу, і способу їх одержання.

Поряд з багатьма стероїдними сполуками, які ефективно зв'язуються з глюкокортикоїдним рецептором і які мають протизапальну дію (глюкокортикоїди), відомі нестероїдні сполуки, які хоч і зв'я-

зуються з глюкокортикоїдним рецептором, однак здатність яких пригнічувати запалення дотепер не була виявлена [порівн. Nature Medicin 4 (1998), стор.92, Mol. Pharmacol. 52 (1997), стор.571]. Крім того, є опис нестероїдних сполук, які представляють собою похідні стероїдних сполук, що мають спорідненість (афінність) до глюкокортикоїдного рецептора і що виявляють, як припускають, опосередковану рецептором протизапальну дію [Jourm.

Med. Chem. 36 (1993), стор.3278-3285]. Разом з тим слід зазначити, що в експериментах на тваринці сполуки не виявили ніяких переваг у порівнянні зі стероїдними глюкокортикоїдами, іншими словами, не було можливим провести чіткі відмінності між протизапальною дією і метаболічними ефектами, наприклад супресією функції надниркових залоз.

З [заявки WO 98/54159] відомі нестероїдні сполуки, які мають високу гестагенну активність. У цій заявці стверджується, що пропонувані сполуки частково також виявляють свою дію по відношенню до глюкокортикоїдного і/або мінералокортикоїдного рецептора, однак які конкретно сполуки мають таку здатність, не вказується і які-небудь дані тестування не наводяться. Це означає, що з усієї групи заявлених [в WO 98/54159] сполук не виділені і більш докладно не охарактеризовані і тому не можуть розглядатися як відомі сполуки, які мають як високу гестагенну активність, так і дію по відношенню до глюкокортикоїдного рецептора. З урахуванням же промислової застосовності переважними є сполуки, що відрізняються вибіркою названих дій.

З [заявки WO 00/32584] відомі також фенольні похідні, які представляють собою нестероїдні інгібітори запалень, що характеризуються відмінностями в їх дії щодо протизапальної активності і небажаних метаболічних побічних ефектів.

Таким чином, очевидна необхідність подальшого удосконалення відомих з рівня техніки сполук, які мали би протизапальну дію, відмінну від дії, що викликає небажані побічні ефекти.

З урахуванням вищевикладеного в основу даного винаходу була покладена задача одержати нові нестероїдні інгібітори запалень, механізм дії яких у відношенні вказаних відмін принаймні був би таким же або більш досконалим у порівнянні зі сполуками з рівня техніки.

Відповідно до поставленої задачі були отримані нестероїдні сполуки, які ефективно зв'язуються з глюкокортикоїдним рецептором і, опосередковано через цей зв'язок, активно впливають на пригнічення запалень. Результати проведених експериментів показали, що ці сполуки виявляють значно більш чіткі або принаймні такі ж відмінності між протизапальною дією і дією, яка зумовлює небажані ефекти, і перевершують тим самим описані дотепер нестероїдні глюкокортикоїди.

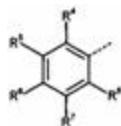
Згідно із даним винаходом для одержання лікарських засобів, які мають протизапальну дію, можуть застосовуватися наступні сполуки загальної формули I:



у якій  $R^1$  і  $R^2$  мають ідентичні або різні значення і означають атом водню,  $C_1-C_5$ алкільну групу або разом із C-атомом ланцюга утворюють 3-7-членне кільце,

$R^3$  означає прямоланцюгову або розгалужену  $C_1-C_5$ алкільну групу або прямоланцюгову або розгалужену, частково або повністю фторовану  $C_1-C_5$ алкільну групу,

A означає групу



(переривчаста лінія означає місце приєднання),

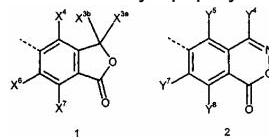
у якій  $R^4-R^8$  мають ідентичні або відмінні один від одного значення і означають атом водню, атом галогену, ціаногрупу, нітрогрупу, групу  $COOR^9$ ,

де  $R^9$  являє собою атом водню, прямоланцюгову або розгалужену  $C_1-C_5$ алкільну групу або бензильну групу, групу  $CONR^{10}$ ,

де  $R^{10}$  являє собою атом водню або прямоланцюгову або розгалужену  $C_1-C_5$ алкільну групу, Групу  $NHR^{11}$ ,

де  $R^{11}$  може являти собою атом водню, прямоланцюгову або розгалужену  $C_1-C_5$ алкільну групу, прямоланцюгову або розгалужену, частково або повністю фторовану  $C_1-C_5$ алкільну групу,  $C_1-C_5$ ацильну групу,  $-SO_2-(C_1-C_5)$ алкільну групу або необов'язково заміщену галогеном або  $C_1-C_5$ алкільною групою  $-SO_2$ -фенільну групу, прямоланцюгову або розгалужену  $C_1-C_5$ алкільну групу, прямоланцюгову або розгалужену  $C_2-C_5$ алкільну групу, прямоланцюгову або розгалужену  $C_2-C_5$ алкільну групу, прямоланцюгову або розгалужену, частково або повністю заміщену атомами фтору  $C_1-C_5$ алкільну групу,  $C_1-C_5$ ацильну групу, арильну групу або гетероарильну групу,

$R^4$  і  $R^5$  разом з обома атомами вуглецю кільця A утворюють насичене або ненасичене 5-7-членне карбоциклічне кільце, і A означає циклічну систему, вибрану з групи загальних субформул 1 і 2



де радикали  $X^{3a}$ ,  $X^{3b}$ ,  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  (у субформулі 1) і  $Y^4$ ,  $Y^6$ ,  $Y^7$ ,  $Y^8$  (у субформулі 2) мають ідентичні або різні значення і означають атом водню, прямоланцюгову або розгалужену  $C_1-C_5$ алкільну групу або прямоланцюгову або розгалужену, частково або повністю фторовану  $C_1-C_5$ алкільну групу, а радикали  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  (у субформулі 1) або  $Y^6$ ,  $Y^7$ ,  $Y^8$  (у субформулі 2) мають, крім того, ідентичні або різні значення і означають атом водню, атом галогену, гідроксильну групу,  $C_1-C_5$ алкоксигрупу або  $C_1-C_5$ алканоїлоксигрупу,

а також їх рацемати або розділені стереоізомери і відповідно їх фізіологічно прийнятні солі.

Запропоновані у винаході сполуки загальної формули I завдяки наявності асиметричних центрів можуть бути представлені у вигляді різних стереоізомерів. Як рацемати, так і розділені стереоізомери є об'єктом даного винаходу.

Особливим об'єктом даного винаходу є ізомери, які обертають площину поляризації таким чи-



ном, що їх позначають як (+)-Сполуки.

Вказані як групи або радикали замісники в сполуках загальної формули I можуть мати відповідно наступні значення.

C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільні групи R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>12</sup>, X<sup>n</sup> і Y<sup>0</sup> можуть мати прямий або розгалужений ланцюг і являти собою металъну, етильну, н-пропильну, ізопропильну, н-бутильну, ізобутильну, трет-бутильну, н-пентильну, 2,2-диметилпропильну, 2-метилбутильну або 3-метилбутильну групу. Переважні з них метильна або етильна група.

Якщо R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> разом із С-атомом ланцюга утворюють 3-7-членне кільце, то це кільце за певних умов може бути заміщене 1-2 атомами кисню і являти собою циклопропильне, -бутильне, -пентильне, -гексильне або -гептильне кільце.

Як частково або повністю фторована C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільна група можуть розглядатися вказані вище частково або повністю фторовані алкільні групи. Переважні з них трифторметильна або пентафторетильна група, а як частково фторовані алкільні групи переважні, наприклад, 5,5,5,4,4-пентафторпентильна або 5,5,5,4,4,3,3-гептафторпентильна група. До найбільш переважних належать трифторметильна група і пентафторетильна група.

Замісники у фенільному кільці А незалежно один від одного можуть мати значення, вказані у формулі винаходу, і означати, наприклад, атом водню, атом галогену, ціаногрупу, нітрогрупу, групу NHR<sup>11</sup>, де R<sup>11</sup> може являти собою атом водню, прямоланцюгову або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільну групу, прямоланцюгову або розгалужену, частково або повністю фторовану C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільну групу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>ацильну групу, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкільну групу або необов'язково заміщену галогеном або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільною групою -SO<sub>2</sub>-фенільну групу, прямоланцюгову або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільну групу, прямоланцюгову або розгалужену C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкенільну групу, прямоланцюгову або розгалужену C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкінільну групу, прямоланцюгову або розгалужену, частково або повністю заміщену атомами фтору C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільну групу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>ацильну групу, арильну групу або гетероарильну групу.

Переважні фенільні кільця А, які несуть від 1 до 3 замісників, відмінних від водню.

Крім того, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> разом з обома атомами вуглецю кільця А можуть утворювати насичене або ненасичене 5-7-членне карбоциклічне кільце, таке, наприклад, як індан, нафталін, тетрагідронафталін або бензоциклопентан.

Об'єктом винаходу є застосування сполук загальної формули I, у якій R<sup>4</sup>-R<sup>8</sup> мають ідентичні або відмінні один від одного значення і означають атом водню, атом галогену, ціаногрупу, нітрогрупу, групу COOR<sup>9</sup>, де R<sup>9</sup> являє собою атом водню, прямоланцюгову або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільну групу або бензильну групу, групу CONR<sup>10</sup>, де R<sup>10</sup> являє собою атом водню або прямоланцюгову або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільну групу, групу NHR<sup>11</sup>, де R<sup>11</sup> може являти собою атом водню, прямоланцюгову або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільну групу, прямоланцюгову або розгалужену, частково або повністю фторовану C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільну групу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>ацильну групу, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкільну групу або необов'язково заміщену галогеном або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільною групою -

SO<sub>2</sub>-фенільну групу, прямоланцюгову або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільну групу, прямоланцюгову або розгалужену C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкенільну групу, прямоланцюгову або розгалужену C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкінільну групу, прямоланцюгову або розгалужену, частково або повністю заміщену атомами фтору C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільну групу, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>ацильну групу, арильну групу або гетероарильну групу.

Поняттям "атом галогену" або "галоген" позначають атом фтору, хлору, броду або йоду. Переважними є атом фтору, хлору або броду.

Як C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкенільна група можуть розглядатися серед інших вінільна, двозаміщена вінільна, 1-пропенільна, 2-пропенільна, дво- або тризаміщена 2-пропенільна, 1-бутенільна, 2-бутенільна, 3-бутенільна, 1-метил-2-пропенільна, 2-метил-2-пропенільна, 1-пентенільна, 1-метил-1-бутенільна, 2-метил-1-бутенільна і 3-метил-1-бутенільна група. Переважні алкенільні групи, які у положенні 1 або 2 несуть подвійний зв'язок. Як замісники вінільної групи або пропенільної групи прийнятні насамперед метильна або етильна група.

Під C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>алкінільною групою мають на увазі, наприклад, етинільна, 1-пропінільна, 2-пропінільна, 1-бутінільна, 2-бутінільна, 3-метил-1-бутінільна, 4-метил-1-бутінільна і 1-пентінільна група. Переважні алкінільні групи, які у положенні 1 або 2 несуть потрійний зв'язок.

Під C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>ацильною групою мають на увазі, наприклад, формільна, ацетильна, пропіонільна, н-бутироїльна, 2-метилпропіонільна, н-валероїльна, 2-метилбутироїльна, 3-метилбутироїльна і півалоїльна група.

Під сульфоніл(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкільною групою R<sup>11</sup> мають на увазі серед інших метилсульфонільна і етилсульфонільна група.

Як необов'язково заміщену галогеном або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільною групою сульфонілфенільної групи R<sup>11</sup> можна назвати, наприклад, 2-хлор(фенілсульфоніл), 3-хлор(фенілсульфоніл), 4-хлор(фенілсульфоніл), 2-метил(фенілсульфоніл), 3-метил(фенілсульфоніл) і 4-метил(фенілсульфоніл). Сульфонільна група своєю вільною валентністю зв'язана з атомом азоту групи NHR<sup>11</sup>.

Поняттям "арил" позначають фенільну групу або заміщену фенільну групу.

Як замісники арильної групи можуть розглядатися атоми галогену, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкокси-, аміно-, гідрокси-, карбокси- і C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алканоїльні групи, розгалужені і прямоланцюгові C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільні групи, розгалужені і прямоланцюгові C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкінільні групи, які можуть бути частково або повністю фторовані.

Поняття "гетероарил" включає 5- і 6-членні ароматичні гетероциклічні кільця, які можуть містити в кільці ще від 1 до 3 гетероатомів із групи, яка включає кисень, азот і сірку. Переважними є 5-членні гетероциклічні кільця. У першу чергу слід назвати фурил, тієніл, піридил, тіазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл і імідазоліл.

Гетероарильні групи необов'язково можуть бути заміщені розгалуженими або прямоланцюговими C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільними групами, розгалуженими або прямоланцюговими C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкільними групами, які можуть бути фторовані, і/або атомами галогену.

Можливі для використання як радикали  $X^n$  і  $Y^0$  гідроксильні групи за певних умов можуть бути представлені у вигляді пояснених нижче простих або складних ефірів.

Як  $C_1$ - $C_5$ алкільна група, що використовується для етерифікації гідроксильних груп з утворенням простих ефірів, можуть розглядатися вказані вище алкільні групи, насамперед метильна або етильна група.

Як  $C_1$ - $C_5$ алканойльна група, що використовується для етерифікації гідроксильних груп з утворенням складних ефірів, можна назвати, наприклад, вказані вище алканойльні групи, переважно вже згадану ацетильну групу, або бензоїльну, толуоїльну, фенілацетильну, акрилоїльну, цинамоїльну і циклогексилкарбонільну групу.

Як  $C_1$ - $C_5$ алканойлосигрупа, вказана як одне зі значень  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^7$  або  $Y^8$ , може розглядатися формілокси-, ацетокси-, пропіонілокси-, бутирилокси-, ізобутирилокси-, валерилокси- або ізовалерилоксигрупа, переважна з них ацетоксигрупа.

До переважних належать сполуки, де  $Ag$  являє собою сполуку субформули 2, а  $Y^4$  означає метильну групу. Особливо переважні сполуки, у яких  $Ag$  являє собою сполуку субформули 2,  $Y$  означає метильну групу, а інші замісники  $Y^5$ ,  $Y^7$  і  $Y^8$  означають водень.

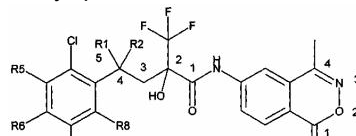
Нестероїдні сполуки як такі зі змішаним профілем гестагенної і андрогенної активності з різним ступенем прояву кожної з цих властивостей є об'єктом винаходу в заявці WO 98/54159. Застосовувані відповідно до даної заявки для одержання лікарських засобів із протизапальною дією сполуки загальної формули I за п. 1 підпадають під обсяг [представленої в WO 98/54159] загальної формули, однак у вказаній заявці вони не виділені як переважна група і не розкриті. Тим самим відповідно до даної заявки вони є новими і завдяки їм, як було встановлено, вираженій протизапальній дії, відмінній від дії, що зумовлює небажані метаболічні й інші ефекти, відповідають вимогам винахідницької діяльності.

Згідно із даним винаходом під небажаною дією, відповідно небажаними ефектами маються на увазі дія, пов'язана з метаболізмом, а також зв'язування з іншими стероїдними рецепторами.

Хоча представлені нижче "поіменно" сполуки загальної формули I і підпадають, як вказано вище, під обсяг наведеної [в заявці WO 98/54159] загальної формули, проте вони конкретно в ній не описані і не розкриті. Тим самим вони є новими і завдяки їм, як було встановлено, вираженій протизапальній дії, відмінній від дії, що зумовлює небажані побічні ефекти, відповідають вимогам винахідницької діяльності. Тому дані сполуки як такі також є об'єктом даного винаходу, і їх перелік наводиться нижче.

Назву цих сполук можна пояснити на наступ-

ному прикладі:



6-[4-(2-хлор-3- $R^5$ -4- $R^6$ -5- $R^7$ -6- $R^8$ -феніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

Об'єктом даного винаходу є, зокрема, такі конкретні сполуки:

5-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,

6-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

5-[4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,

6-[4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

5-[4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,

6-[4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(2-бром-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(індан-4'-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-[4-(індан-4'-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(+)-6-[4-(індан-4'-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(5-фтор-2-вінілфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-[4-(5-фтор-2-вінілфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(+)-6-[4-(5-фтор-2-вінілфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(4-трифторметилфеніл)валероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-[2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(4-трифторметилфеніл)валероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(+)-6-[2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(4-трифторметилфеніл)валероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-[4-(2-бром-3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-[4-(2-бром-3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(+)-6-[4-(2-бром-3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

[illegible]

[illegible]

[illegible]



[illegible]

(+)-6-[3-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-іл]-2-гідрокси-2-трифторметилпропіоніламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

Особливо слід відзначити згідно із даним ви-находом вищенаведені 2,3-бензоксазин-1-они. Ще одним об'єктом даного винаходу є вищенаведені сполуки, 2,3-бензоксазин-1-он яких несе в по-ложенні 3 металюну груп.

У тих випадках, коли сполуки загальної формули I представлені у вигляді солей, такими солями можуть бути, наприклад, гідрохлориди, сульфати, нітрати, фосфати, півалати, малеати, фумарати, тартрати, бензоати, мезилати, цитрати або сукцинати.

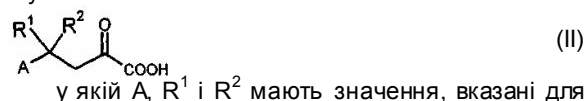
Якщо сполуки за винаходом представлені у вигляді рацемічних сумішей, то їх за допомогою добре відомих фахівцям методів розділення рацематів можна розділяти з одержанням чистих, оптично активних форм. Так, наприклад, рацемічні суміші можна розділяти на чисті ізомери хроматографією на носії, який сам є оптично активним (CHIRALPAK AD®). Можливий і інший підхід, а саме, вільну гідроксильну групу в рацемічній сполуці загальної формули I можна етерифікувати оптично активною кислотою й отримати складні діастереоізомерні ефіри розділяти шляхом фракціонованої кристалізації або хроматографічним шляхом і розділені ефіри омилювати відповідно до оптично чистих ізомерів. Як оптично активну кислоту можна використовувати, наприклад, мигдалеву кислоту, камфорсульфонову кислоту або винну кислоту.

### Спосіб одержання сполук за винаходом

Запропоновані у винаході сполуки можна одержувати, якщо виходячи з комерційно доступної або одержуваної за відомими методами фенільної сполуки вбудовувати ланцюг  $C(R^1)(R^2)-CH_2-C(OH)(R^3)-B-NH-Ar$ , при цьому на останній стадії вводять радикал  $R^3$  або при утворенні амідного зв'язку  $B-NH-Ar$  вводять циклічну систему формул (1) або (2) (тобто  $Ar$ ).

При необхідності сполуки, які одержували за допомогою одного з описаних нижче способів і в яких А являє собою заміщене ароматичне кільце, можуть вибірно заміщатися біля цього ароматичного залишку. Як приклади здійснення вказаного способу можна назвати каталітичне підрування багатократних зв'язків, нітрування і галогенування. Галогено- і нітрозаміщення створюють, крім того, можливість для одержання інших модифікацій. Так, зокрема, арилброміди за відомою фавіцях технологією можна піддавати в присутності паладієвих каталізаторів взаємодії з реагентами бору, олова або цинку. Нітросполуки можна відновлювати до анілінових похідних, наприклад, шляхом гідрогенолізу або за допомогою металів, таких, як залізо або цинк. Анілінові похідні після діазування можна піддавати відомим способом подальшому перетворенню, наприклад за реакцією Зандмейєра.

(A)  $\alpha$ -Кетокрбонуву кислоту загальної форми II



формули I, або в необов'язково етерифікованому вигляді піддають взаємодії зі сполукою загальної формули III



у якій  $R^3$  має значення, вказані для загальної формули I, а  $R^{12}$  означає  $C_1$ - $C_5$ алкілну групу, у присутності відповідного каталізатора або з алкілметалевою сполукою, наприклад реактивом Грин'єра або алкілітієм, з одержанням сполуки формули IV



при цьому як каталізатор можуть використовуватися фторидні солі або основні сполуки, такі як карбонати лужних металів [Journ. Am. Chem. Soc. III (1989), стор.393], при необхідності складний ефір знову розщеплюють і потім здійснюють взаємодію зі сполукою загальної формули V



у якій  $R^{13}$  означає атом водню або  $C_1$ - $C_5$ ацилну групу, а Ar має значення, вказане для формули I, після чого радикал  $R^{13}$  відщеплюють, одержуючи в результаті сполуку формули I, або безпосередньо піддають взаємодії зі сполукою загальної формули V

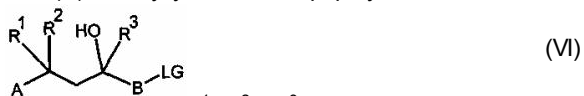


у якій  $R^{13}$  означає атом водню або  $C_1$ - $C_5$ ацилну групу, а Ar має значення, вказане для формули I, при необхідності після активування кислотної функціональної групи, наприклад шляхом переведення в хлорангідрид кислоти, після чого в будь-якій послідовності відщеплюють  $R^{13}$  і здійснюють взаємодію зі сполукою загальної формули III



у якій R і R мають вказані вище значення, з одержанням у результаті сполуки формули I.

(Б) Сполуку загальної формули VI



у якій A, B,  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  мають значення, вказані для формули I, а LG являє собою будь-яку групу, що вилучається, піддають взаємодії зі сполукою загальної формули V



у якій  $R^{13}$  означає атом водню або  $C_1$ - $C_5$ ацилну групу, а Ar має значення, вказане для загальної формули I, після чого радикал  $R^{13}$  відщеплюють, одержуючи в результаті сполуку формули I.

Сполуку загальної формули VI можна при цьому необов'язково утворювати також тільки у вигляді проміжного продукту, який у разі потреби можна виділяти або одержувати його також лише *in situ*. Мова при цьому може йти, наприклад, про хлорангідрид кислоти, утворений як проміжний продукт із відповідної карбонової кислоти. Як групи, що вилучаються, в цих цілях можна назвати, зокрема, атом фтору, хлору або бромової групи, якщо проміжний хлорангідрид не утворюється, мезилат або тозилат.

Зв'язування сполук із глюкокортикоїдним рецептором (ГР) аналізують за допомогою рецепто-

ра, отриманого рекомбінантним шляхом. У дослідженнях зв'язування використовують препарати цитозолу з клітин Sf9, інфікованих рекомбінантними бакуловірусами, які кодуєть ГР. У порівнянні з контрольною субстанцією [ $^3H$ ]-дексаметазоном спорідненість сполук за винаходом до ГР можна оцінити як від високого до винятково високого.

Крім того, ці сполуки в тесті на зв'язування з мінералокортикоїдним рецептором (МР) з використанням препаратів цитозолу з клітин Sf9, інфікованих бакуловірусами, які кодуєть МР, і [ $^3H$ ]-альдостерону як контрольної субстанції виявляють спорідненість до МР.

Як суттєвий молекулярний механізм протизапальної дії глюкокортикоїдів розглядається опосередковане рецептором ГР пригнічення транскрипції цитокінів, адгезійних молекул, ферментів і інших факторів, які сприяють запальним процесам. Це пригнічення ініціюється взаємодією ГР з іншими факторами транскрипції, наприклад AP-1 і NF- $\kappa$ -B [відповідну інформацію див. у роботі Cato, ACB і Wade E., BioEssays 18 (1996), стор. 371-378].

Запропоновані у винаході сполуки загальної формули I пригнічують індуковану ліпополісахаридом (ЛПС) секрецію цитокіну IL-8 у людських моноцитах лінії THP-1. Концентрацію цитокінів визначали за допомогою комерційно доступного набору для твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA).

Протизапальну дію сполук загальної формули I випробували в експерименті на тварин - щурах і мишах - тестуванням при індукованому в них кротонним маслом запаленні [Journ. Exp. Med. 182 (1995), стор.99-108]. З цією метою вух тварин обробляли кротонним маслом в розчині етанолу (місцеве застосування). Тестовані сполуки також при місцевій або системній обробці застосовували або одночасно з введенням кротонного масла, або за дві години до цього. Через 16-24 годин вимірювали вагу вух як показник утвореного запального набряку і визначали активність пероксидази як показник міграції гранулоцитів і активність еластази як показник міграції нейтрофільних гранулоцитів. Сполуки загальної формули I пригнічують, як було встановлено в цьому тесті, усі три вищезгаданих параметри запалень як при місцевому, так і при системному застосуванні.

Одним з найбільш частих небажаних ефектів, які виникають при глюкокортикоїдній терапії, є так званий "стероїдний діабет" [пор. H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, вид-во Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1998)]. Причина такого явища зумовлена стимуляцією глюконеогенезу в печінці, що виникає в результаті індукції ферментів, які за це відповідають, і дії вільних амінокислот, які утворюються при розпаді білків (катаболічна дія глюкокортикоїдів). Ключовим ферментом катаболізму в печінці є тирозинамінотрансфераза (ТАТ). Активність цього ферменту можна виявити фотометричним шляхом на гомогенатах печінки і вона може служити наочним показником небажаних метаболічних ефектів, зумовлених глюкокортикоїдами. Для виявлення індукції ТАТ тварин через 8 годин після введення тестованих сполук умертвляють, печінку видаля-



ють і активність ТАТ визначають на гомогенаті. Як було встановлено при проведенні вказаного тесту, сполуки загальної формули I при застосуванні в дозах, у яких вони виявляють протизапальну дію, не інгібують тирозинамінотрансферазу або лише незначно її інгібують.

Резюмуючи сказане, слід зазначити, що нові сполуки загальної формули I у порівнянні з стероїдними глюкокортикоїдами, що використовуються на сьогоднішній день, мають такі важливі властивості, як:

- нестероїдна структура (тобто сполуки не втратили ефективності для пацієнтів, яких внаслідок їх алергічної реакції на основні стероїдні структури звичайних глюкокортикоїдів неможливо піддавати терапії з використанням таких глюкокортикоїдів [пор. M.E. Lutz, R.A. el-Azhary, Mayo Clin. Proc. 72 (1997), стор.1141-1144];

- приблизно така ж протизапальна ефективність при значно менш вираженій метаболічній дії.

Запропоновані у винаході сполуки загальної формули I завдяки їх протизапальній дії в сполученні з протиалергічною, імуносупресорною і антипроліферативною дією можуть застосовуватися як медикаменти для лікування або попередження наступних хворобливих станів у ссавців і людини. При цьому під поняттям "захворювання" маються на увазі наступні показання до застосування цих медикаментів:

1) захворювання легень, які супроводжуються запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:

- хронічні обструктивні захворювання легень будь-якого генезу, насамперед бронхіальна астма,
- бронхіт різного генезу,
- усі форми рестриктивних захворювань легень, насамперед алергічний альвеоліт,
- усі форми набряку легень, насамперед токсичний набряк легень,
- саркоїдози і гранулематози, насамперед хвороба Бека,

2) ревматичні захворювання/автоімунні захворювання/захворювання суглобів, які супроводжуються запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:

- усі форми ревматичних захворювань, насамперед ревматоїдний артрит, гостра ревматична гарячка, ревматична поліміалгія,
- реактивний артрит,
- запальні захворювання м'яких тканин іншого генезу,

- симптоми артриту при дегенеративних захворюваннях суглобів (артрози),
- травматичні артрити,
- колагенози будь-якого генезу, наприклад системний еритематозний вовчок, склеродермія, полімієліт, дерматоміозит, синдром Шегрена, синдром Стіла, синдром Фелті,

3) алергія, які супроводжуються запальними і/або проліферативними процесами:

- усі форми алергічних реакцій, наприклад набряк Квінке, сінний нежить, укуси комах, алергічні реакції на ліки, препарати крові, контрастні речовини і т.д., анафілактичний шок, кропивниця, контактний дерматит,

4) запалення стінок кровоносних судин (васку-

літ):

- панартерит нодозний, артеріїт темпоральний, еритема нодозна,

5) шкірні захворювання, які супроводжуються запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:

- atopічний дерматит (насамперед у дітей),
- псоріаз,
- червоний волоссяний лишай,
- еритематозні захворювання, які викликаються різними патогенними факторами, наприклад опроміненням, хімікаліями, опіками і т.п.,
- бульозні дерматози,
- захворювання з ліхеніфікацією,
- сверблячка (наприклад алергічного генезу),
- себореяна екзема,
- розацеа,
- звичайна пухирчатка,
- багатоформна ексудативна еритема,
- баланіт,
- вульвіт,
- випадання волосся, наприклад алопеція гніздова,

- шкірна Т-клітинна лімфома,

6) захворювання нирок, які супроводжуються запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:

- нефротичний синдром,
- усі нефрити,

7) захворювання печінки, які супроводжуються запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:

- гострий цироз печінки,
- гострий гепатит різного генезу, наприклад вірусний, токсичний, інфікований лікарськими засобами,
- хронічний агресивний і/або хронічний інтермітуючий гепатит,

8) захворювання шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:

- регіональний ентерит (хвороба Крона),
- виразковий коліт,
- гастрит,
- рефлюкс-езофагіт,
- гастроентерити іншого генезу, наприклад спру місцевого походження,

9) проктологічні захворювання, які супроводжуються запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:

- анальна екзема,
- тріщини,
- геморой,
- ідіопатичний проктит,

10) захворювання очей, які супроводжуються запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:

- алергічний кератит, увеїт, ірит,
- кон'юнктивіт,
- блефарит,
- неврит зорового нерва,
- хоріодит,
- симпатична офтальмія,

11) захворювання вуха, горла, носа, які супроводжуються запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:

- алергічний риніт, сінний нежить,
- зовнішній отит, наприклад зумовлений контактною екземою, інфекцією і т.п.,
- середній отит,

12) неврологічні захворювання, які супроводжуються запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:

- набряк головного мозку, насамперед набряк, зумовлений пухлиною,
- множинний склероз,
- гострий енцефаломієліт,
- менінгіт,
- різні форми судорожних нападів, наприклад блискавичні кивальні (салаамові) судороги,

13) гематологічні захворювання, які супроводжуються запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:

- набута гемолітична анемія,
- ідіопатична тромбоцитопенія,

14) онкологічні захворювання, які супроводжуються запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:

- гострий лімфлейкоз,
- злоякісна лімфома,
- лімфогранулематоз,
- лімфосаркома,
- множинне метастазування, насамперед при раціомолочної залози, бронхів і простати,

15) ендокринні захворювання, які супроводжуються запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:

- ендокринна орбітопатія,
- тиреотоксичний криз,
- тиреоїдит де Кервена,
- тиреоїдит Хашимото,
- базедова хвороба,

16) трансплантація органів і тканин, реакція "трансплантат проти хазяїна",

17) важкі шоківі стани, наприклад анафілактичний шок, синдром

системної запальної відповіді (ССЗВ),

18) замісна терапія при:

- вродженій первинній недостатності кори надниркових залоз, наприклад, вродженому адреногенітальному синдрому,

- набутій первинній недостатності кори надниркових залоз, наприклад хвороби Аддісона, аутоімунному адреналіти, постінфекції, пухлинах, метастазах і т.п.,

- вродженій вторинній недостатності кори надниркових залоз, наприклад вродженому гіпопітуїтаризмі,

- набутій вторинній недостатності кори надниркових залоз, наприклад постінфекційній, пухлинах і т.п.,

19) блювота, яка супроводжується запальними, алергічними і/або проліферативними процесами:

- наприклад блювота, зумовлена застосуванням цитостатиків у сполученні з антагоністом 5-HT<sub>3</sub>,

20) болі запального генезу, наприклад люмбаго.

Крім того, запропоновані у винаході сполуки загальної формули I можуть застосовуватися для терапії і профілактики не вказаних вище хвороб-

ливих станів, при яких у даний час використовують синтетичні глюкокортикоїди [див. H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, вид-во Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1998)].

Усі вищезгадані показання 1)-20) докладно описані [в публікації H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, вид-во Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1998)].

Для досягнення необхідного терапевтичного ефекту при лікуванні і попередженні вищезгаданих хворобливих станів дозування препарату слід відповідним чином змінювати залежно, наприклад, від ефективності сполуки загальної формули I, від індивідуальних особливостей пацієнта, від методики введення, від типу і ступеня тяжкості захворювання, для якого призначене дане лікування, а також залежно від того, застосовується засіб з профілактичною чи з терапевтичною метою.

Об'єктами винаходу є далі наступні:

1) застосування однієї з запропонованих сполук формули I або їх суміші для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування відповідного захворювання;

2) спосіб лікування відповідного захворювання, який полягає в тому, що пацієнту вводять потрібну для нього кількість сполуки за винаходом, що пригнічує дане захворювання;

3) фармацевтична композиція для лікування відповідного захворювання, яка містить у своєму складі одну зі сполук за винаходом або їх суміш і принаймні одну фармацевтичну допоміжну речовину і/або носій.

Позитивних результатів при застосуванні на тваринах можна очікувати в принципі, якщо вводити 1М сполуку за винаходом в добовому дозуванні від 1мкг до 100000мкг на кг ваги тіла. Для людини також рекомендується добова доза від 1мкг до 100000мкг на кг ваги тіла. Переважна доза від 10 до 30000мкг, більш переважна доза від 10 до 10000мкг на кг ваги тіла. Доцільно цю дозу призначати з розрахунку на декілька прийомів у день. При лікуванні гострого шоку (наприклад анафілактичного шоку) можна вводити разові дози, які значно перевищують вказані вище дози.

Фармацевтичні препарати на основі нових сполук виготовляють за звичайною технологією, а саме: діючу речовину піддають відповідній переробці разом з використовуваними в галеніці носіями, наповнювачами, засобами, що сприяють розпаду, зв'язуючими, змочувачами, змащувальними речовинами, абсорбентами, розріджувачами, смаковими добавками, барвниками і т.д. і переводять у потрібну лікарську форму. У цьому відношенні можна послатися [на Remington's Pharmaceutical Science, 15-е вид., вид-во Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980)].

Для перорального застосування можуть призначатися таблетки, драже, капсули, пілюлі, порошки, гранули, пастилки, суспензії, емульсії або розчини.

При парентеральному введенні можливі композиції для ін'єкції і інфузії.

Для внутрішньосуглобової ін'єкції можуть ви-

користовуватися приготовлені відповідним чином кристалічні суспензії.

Для внутрішньом'язової ін'єкції можуть застосовуватися водні і масляні ін'єкційні розчини або суспензії і відповідні препарати у формі депо.

Для ректального застосування нові сполуки можуть призначатися у вигляді супозиторіїв, капсул, розчинів (наприклад у вигляді клізм) і мазей, при цьому можлива як системна, так і місцева терапія.

Для пульмонального введення нових сполук останні можуть застосовуватися у вигляді аерозолів або інгаляційних засобів.

Для місцевого застосування на очах, а також у слуховому проході, середньому вусі, носовій порожнині й навколошовних пазухах нові сполуки можуть використовуватися у вигляді крапель, мазей і настоек у відповідних фармацевтичних композиціях.

Для зовнішнього нанесення можуть застосовуватися композиції у вигляді гелів, мазей, жирних мазей, кремів, паст, пудри, молочка і настоек. Для досягнення задовільного фармакологічного ефекту частка сполук загальної формули I у цих композиціях повинна становити від 0,01 до 20%.

Об'єктом даного винаходу є також запропоновані сполуки загальної формули I як терапевтично активна речовина. Об'єктом винаходу є далі запропоновані сполуки загальної формули I як терапевтично активна речовина разом з фармацевтично сумісними і прийнятними допоміжними речовинами і носіями. Об'єктом винаходу є також фармацевтична композиція, яка містить у своєму складі одну з фармацевтично активних запропонованих сполук або їх суміш і фармацевтично прийнятну сіль або фармацевтично прийнятні допоміжні речовини і носії.

Нижче винахід більш докладно пояснюється на прикладах, які не обмежують його обсяг. Синтез важливих вихідних продуктів, який не розглянутий в експериментальній частині, стосується рівня техніки й [описаний, наприклад, у заявці WO 98/54159].

Експериментальна частина

Приклад 1

6-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Приклад 2

5-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід

Одержання сполук-попередників

2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонітрил 5,25г (5-фтор-2-метилфеніл)ацетонітрилу і

5,25мл метилйодиду розчиняють у 70мл диметилформаміду і протягом 2,5год. змішують при охолодженні льодом з 2,7г гідриду натрію (80%-ного). Після 3-годинного витримання при 0°C і 16-годинного витримання при кімнатній температурі змішують із сумішшю льоду з водою і етилацетатом, підкисляють 1М соляною кислотою і етилацетатну фазу промивають водою, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. Таким шляхом одержують 6,1г 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонітрилу у вигляді масла.

2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіоновий

альдегід

6,1г

2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонітрилу, розчиненого в 60мл толуолу, змішують при -70°C протягом 45хв. із 44мл 1,2-молярного розчину діізобутилалюмогідриду в толуолі. Після 4-годинного витримання при -78°C по краплях додають 120мл етилацетату. Далі суміш нагрівають до кімнатної температури і тричі промивають 2н. сірчаною кислотою й однократно водою. Етилацетатну фазу сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. Після перегонки одержують 5,3г 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонового альдегіду з  $t_{кип}$  120°C при тиску 0,031гПа.

4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанова кислота

Розчин 8,04мл етилового ефіру 2-діетилфосфоно-2-етоксіацетової кислоти в 40мл тетрагідрофурану змішують при охолодженні льодом протягом 20хв. із 16,5мл 2-молярного розчину діізопропіламіду літію в суміші тетрагідрофурану з гептаном і толуолом і протягом 30хв. перемішують при 0°C. Далі при 0°C протягом 30хв. по краплях додають розчин 5,2г 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонового альдегіду в 30мл тетрагідрофурану. Після 20-годинного витримання при кімнатній температурі додають 2н. сірчану кислоту, екстрагують етилацетатом, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. Сирий продукт омиляють 100мл 2М їдкого натрію. Таким шляхом одержують 5г кислоти, яку протягом декількох годин при інтенсивному перемішуванні кип'ятять зі зворотним холодильником з 450мл 2н. сірчаної кислоти. Після екстракції етилацетатом і промивання водою одержують 4г 4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанової кислоти у вигляді жовтуватого масла.

5-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксвалероїламіно]фталід

950мг

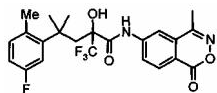
4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанової кислоти в 15мл диметилацетаміду змішують при -10°C з 0,322мл тіонілхлориду, протягом 30хв. перемішують при -10°C і протягом 1год. при 0°C і об'єднують з 750мг 5-амінофталіду. Після 16-годинного витримання при кімнатній температурі змішують з 2М соляною кислотою і етилацетатом, органічну фазу промивають водою до одержання нейтрального середовища, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. Після хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (у співвідношенні 3:2) і перекристалізації з діізопропілового ефіру одержують 486мг 5-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксвалероїламіно]фталіду з  $t_{пл}$  153°C.

6-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Вказану сполуку одержують аналогічно 5-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксвалероїламіно]фталіду з використанням 4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанової кислоти і 6-аміно-2,3-бензоксазин-1-ону,  $t_{пл}$  186°C.

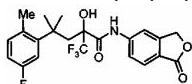
Одержання кінцевих сполук

6-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



514мг 6-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону в 10мл диметилформаміду при 0°C об'єднують з 192мг карбонату цезію і 0,44мл трифторметил(триметил)силану. Після 1-годинного витримування при 0°C і 16-годинного витримування при кімнатній температурі суміш знову охолоджують до 0°C і змішують з 1,3мл 1-молярного розчину тетрабутиламонійфториду в тетрагідрофурани. Після 30-хвилинного витримування при 0°C додають 2н. сірчану кислоту і етилацетат, етилацетатну фазу промивають водою, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. Після хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (у співвідношенні 3:2) одержують 220мг 6-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону,  $t_{\text{пл}}$  175-176°C.

5-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 1 з 5-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксвалероїламіно]фталіду,  $t_{\text{пл}}$  165-168°C.

Розділення енантіомерів, отриманих у прикладі 1

Суміш енантіомерів, отриману в прикладі 1, розділяють шляхом хроматографії на хіральному носії (CHIRALPAK AD<sup>®</sup>, фірма DAICEL) з використанням гексану/етанолу (в об'ємному співвідношенні 9:1). Таким шляхом з 140мг рацемату одержують:

(-)-6-[4-(5-фтор-2-толіл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он як першу фракцію: 57мг [ $t_{\text{пл}}$  203-204°C,  $\alpha_D = -92,7^\circ$  (с=0,5 у тетрагідрофурани)] і

(+)-6-[4-(5-фтор-2-толіл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он як другу фракцію: 56мг [ $t_{\text{пл}}$  202-203°C].

Приклад 3

6-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержання сполук-попередників

2-(2-хлор-5-фторфеніл)-2-метилпропіонітрил

Аналогічно до методу, описаному для 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонітрилу, синтезують 2-(2-хлор-5-фторфеніл)-2-метилпропіонітрил,  $t_{\text{кип}}$  100°C при 0,04гПа.

2-(2-хлор-5-фторфеніл)-2-метилпропіоновий альдегід

Аналогічно до методу, описаному для 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонового альдегіду, одержують 2-(2-хлор-5-фторфеніл)-2-метилпропіоновий альдегід,  $t_{\text{кип}}$  120°C при 0,04гПа.

4-(2-хлор-5-фторфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанова кислота

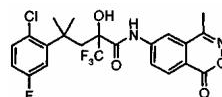
Аналогічно до методу, описаному для 4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанової кислоти, одержують 4-(2-хлор-5-фторфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанову кислоту у вигляді масла.

6-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)-4-метил-2-оксвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Вказану сполуку одержують аналогічно до 5-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксвалероїламіно]фталіду з 4-(2-хлор-5-фторфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанової кислоти і 6-аміно-2,3-бензоксазин-1-ону,  $t_{\text{пл}}$  198-199°C.

Одержання кінцевої сполуки

6-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 1 з 6-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)-4-метил-2-оксвалероїламіно]-2,3-бензоксазин-1-ону,  $t_{\text{пл}}$  201-203°C.

Розділення енантіомерів, отриманих у прикладі 3

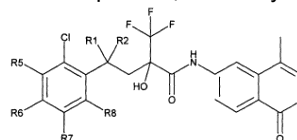
Суміш енантіомерів, отриману в прикладі 3, розділяють шляхом хроматографії на хіральному носії (CHIRALPAK AD<sup>®</sup>, фірма DAICEL) з використанням гексану/етанолу (в об'ємному співвідношенні 19:1). Таким шляхом з 190мг рацемату одержують:

(-)-6-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он як першу фракцію: 61мг [ $t_{\text{пл}}$  247-249°C,  $\alpha_D = -74,2^\circ$  (с=0,5 у тетрагідрофурани)] і

(+)-6-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он як другу фракцію: 74мг [ $t_{\text{пл}}$  247-249°C].

Аналогічно до прикладу 3 одержують також сполуки, представлені нижче в таблицях 1-3.

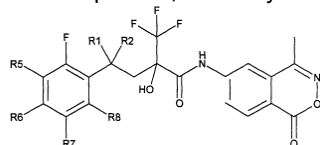
Хлорзаміщені сполуки:



Таблиця 1

Сполука	R5	R6	R7	R8	R1/R2	$t_{пл}$ [°C]	Ізомерія, відпов. $[\alpha]_D$
1	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	169-171	рацемат
2	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	198	-173,3
3	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	199	(+)- форма
4	F	H	H	H	CH <sub>3</sub>	189-192	рацемат
5	F	H	H	H	CH <sub>3</sub>	189-192	-89,1
6	F	H	H	H	CH <sub>3</sub>	220-223	+78,2
7	H	F	H	H	CH <sub>3</sub>	208-209	рацемат
8	H	F	H	H	CH <sub>3</sub>	179	-77,1
9	H	F	H	H	CH <sub>3</sub>	181-182	+74,6
10	H	H	H	F	CH <sub>3</sub>	222-224	рацемат
11	H	H	H	F	CH <sub>3</sub>	232-235	-110,0
12	H	H	H	F	CH <sub>3</sub>	230-233	+106,0
13	Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	228-230	рацемат
14	Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	252-254	-32,8
15	Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	255-256	+29,3
16	H	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	249-253	рацемат
17	H	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	253-255	-126,2
18	H	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	252-256	(+)- форма
19	H	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	210-211	-96,7
20	H	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	208-209	100,8
21	H	Br	H	H	CH <sub>3</sub>	155-157	рацемат
22	H	Br	H	H	CH <sub>3</sub>	151-152	-16,6
23	H	Br	H	H	CH <sub>3</sub>	150-155	(+)- форма
24	OH	H	H	H	CH <sub>3</sub>	235-241	-75,3
25	OH	H	H	H	CH <sub>3</sub>	236-240	+76,0

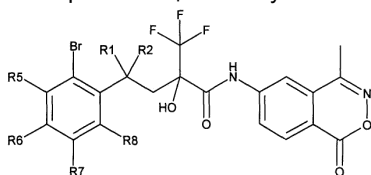
## Фторзаміщені сполуки:



Таблиця 2

Сполука	R5	R6	R7	R8	R1/R2	$t_{пл}$ [°C]	Ізомерія, відпов. $[\alpha]_D$
26	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	220	-85,5
27	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	227	(+)- форма
28	F	H	H	H	CH <sub>3</sub>	204	рацемат
29	F	H	H	H	CH <sub>3</sub>	204-205	-90,3
30	F	H	H	H	CH <sub>3</sub>	204-205	+83,0
31	H	F	H	H	CH <sub>3</sub>	175-176	-83,8
32	H	F	H	H	CH <sub>3</sub>	176-177	(+)- форма
33	H	H	F	H	CH <sub>3</sub>	174	-81,5
34	H	H	F	H	CH <sub>3</sub>	174-176	(+)- форма
35	H	H	H	F	CH <sub>3</sub>	205-210	рацемат
36	H	H	H	F	CH <sub>3</sub>	230-240	-71,3
37	H	H	H	F	CH <sub>3</sub>	240-245	(+)- форма
38	F	H	F	H	CH <sub>3</sub>	209	рацемат
39	Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	189-192	-64,0
40	Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	184-187	(+)- форма
41	H	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	239-141	рацемат
42	H	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	210-215	-67,7
43	H	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	198-199	(+)- форма
44	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	197-200	рацемат

## Бромзаміщені сполуки:



Таблиця 3

Сполука	R5	R6	R7	R8	R1/R2	$t_{пл}$ [°C]	Ізомерія, відпов. $[\alpha]_D$
45	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	186-191	рацемат
46	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	209-211	-65,0
47	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	205-207	+66,0

## Приклад 4

5-[4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід

Одержання сполук-попередників

2-(3-фторфеніл)-2-метилпропіонітрил

Аналогічно до методу, описаному для 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонітрилу, синтезують 2-(3-фторфеніл)-2-метилпропіонітрил,  $t_{кип}$  102-103°C при 0,029ГПа.

2-(3-фторфеніл)-2-метилпропіональдегід

Аналогічно до методу, описаному для 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіональдегіда, одержують 2-(3-фторфеніл)-2-метилпропіональдегід,  $t_{кип}$  120°C при 0,04ГПа.

4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанова кислота

Аналогічно до методу, описаному для 4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанової кислоти, одержують 4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанову кислоту у вигляді масла.

Етиловий ефір 4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанової кислоти

5,6г 4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанової кислоти і 0,197мл сірчаної кислоти в 150мл етанолу протягом 3год. кип'ять зворотним холодильником. Після цього розчинник відганяють. Залишок розчиняють у етилацетаті, промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. Після перегонки в трубі з кульовим розширенням одержують 5,6г етилового ефіру 4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанової кислоти з  $t_{кип}$  130°C при 0,04ГПа.

Етиловий ефір 4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти

5,3г етилового ефіру 4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанової кислоти в 60мл диметилформаміду при 0°C об'єднують з 3,25г карбонату цезію і 4,63мл трифторметил(триметил)силану. Після 1-годинного витримання при 0°C і 16-годинного витримання при кімнатній температурі знову охолоджують до 0°C і змішують з 20мл 1-молярного розчину тетрабутиламоніюфториду в тетрагідрофурані. Після 30-хвилинного витримання при 0°C додають 2н. сірчану кислоту і етилацетат, етилацетатну фазу промивають водою, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. Після хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (у співвідношенні 20:1) і перегонки в трубі з кульовим розширенням одержують 4,45г етилового ефіру 4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти ( $t_{кип}$  100°C при 0,04ГПа).

Етиловий ефір 4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти і

Етиловий ефір 4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової

кислоти

3,3г етилового ефіру 4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти розчиняють у 20мл трифтороцтової кислоти і при 0°C змішують з 0,84мл 100%-ної азотної кислоти. Після 3-годинного витримування при 0°C і 16-годинного витримування при кімнатній температурі суміш зливають на лід, кристалізатор відділяють вакуум-фільтрацією, промивають водою і сушать. Шляхом перекристалізації з гексану одержують 2,5г етилового ефіру 4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти з  $t_{пл}$  66-67°C.

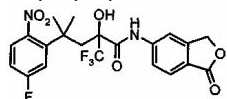
З маточного розчину після його хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (у співвідношенні 8:1) як першу фракцію додатково одержують 500мг етилового ефіру 4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти і як другу фракцію одержують 800мг етилового ефіру 4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти у вигляді масла.

4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанова кислота

2,4г етилового ефіру 4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти розчиняють у 30мл етанолу і об'єднують з 60мл 1М ідкого натрію. Після 2-денного витримування при кімнатній температурі суміш концентрують, залишок розчиняють у воді, підкисляють при 0°C і екстрагують етилацетатом. Етилацетату фазу промивають водою до одержання нейтрального середовища, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують. Після кристалізації з діізопропілового ефіру одержують 4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанову кислоту з  $t_{пл}$  130-131°C.

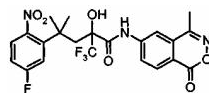
Одержання кінцевих сполук

5-[4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріаноїламіно]фталід



255мг 4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти в 3мл диметилацетаміду при 0°C змішують з 0,105мл тіонілхлориду, протягом 30хв. перемішують при 0°C, а потім протягом 45хв. перемішують при кімнатній температурі і об'єднують з 300мг 5-амінофталіду. Після 16-годинного витримування при кімнатній температурі змішують з 2М соляною кислотою і етилацетатом, органічну фазу промивають водою до одержання нейтрального середовища, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують. Після хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (у співвідношенні 3:2) і перекристалізації з діізопропілового ефіру одержують 80мг 5-[4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріаноїламіно]фталіду,  $t_{пл}$  200-201°C.

6-[4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріаноїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 4 з 4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти і 6-аміно-2,3-бензоксазин-1-ону,  $t_{пл}$  208-210°C.

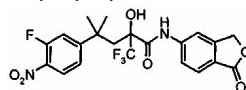
Приклад 6

5-[4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріаноїламіно]фталід

4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанова кислота

Вказану сполуку одержують за методикою, описаною в прикладі 4 для 4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти, з етилового ефіру 4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти у вигляді масла.

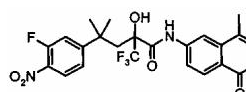
5-[4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріаноїламіно]фталід



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 4 з 4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти і 5-амінофталіду,  $t_{пл}$  188-189°C.

Приклад 7

6-[4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріаноїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 4 з 4-(3-фтор-4-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти і 6-аміно-2,3-бензоксазин-1-ону,  $t_{пл}$  236-237°C.

Приклад 8

6-[4-(2-бром-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріаноїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержання сполук-попередників

(4-фторфеніл)амід 3-метил-2-бутенової кислоти

Розчин 10,0г (0,1моля) 3-метил-2-бутенової кислоти в 200мл ТГФ при 0°C змішують з 9,4мл (0,1моля) етилового ефіру хлормурашиної кислоти і 14,1мл (0,1моля) триетиламіну. Після 10-хвилинного витримування при кімнатній температурі додають 10,6мл (0,11моля) 4-фтораніліну. Суміш перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі, розбавляють водою й екстрагують етилацетатом (1л). Органічну фазу промивають насиченим  $\text{NaCl}$ , сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі з використанням гексану/етилацетату.

Вихід: 18,8г.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,92 (d, 3H), 2,25 (d, 3H), 5,71 (sept, 1H), 7,02 (t, 2H), 7,13 (шир., 1H), 7,50 (шир., 2H).

3,4-дигідро-4,4-диметил-6-фтор-2-хінолон

9,4г (48,7ммоля) (4-фторфеніл)аміду 3-метил-

2-бутенової кислоти нагрівають до 130-140°C і змішують з 9,6г (73,5ммоль) трихлориду алюмінію, який додається порціями. Після завершення цього додавання температуру ще протягом 30хв. підтримують на рівні 80°C. Далі суміші дають охолонути до кімнатної температури, після чого обережно обробляють 60мл суміші води з льодом. Після додавання 150мл хлороформу суміш перемішують протягом 15хв., підкисляють розведеною соляною кислотою й екстрагують хлороформом (3×150мл). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим NaCl, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі. У результаті колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату одержують 6,0г продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=1,34 (s, 6H), 2,48 (s, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,88 (td, 1H), 7,02 (dd, 1H), 9,02 (шир, 1H).

1-трет-бутоксикарбоніл-3,4-дигідро-4,4-диметил-6-фтор-2-хінолон

Розчин 6,0г (30,9ммоль) 3,4-дигідро-4,4-диметил-6-фтор-2-хінолону в 200мл ТГФ змішують з 8,8г (40,2ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату і 4,9г (40,2ммоль) ДМАП. Після 24-годинного витримання при кімнатній температурі суміш концентрують і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі з використанням гексану/етилацетату.

Вихід: 9,0г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн) = 1,34 (s, 6H), 1,61 (s, 9H), 2,50 (s, 2H), 6,91 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H).

3-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-5-фторфеніл)-3-метил-1-бутанол

До розчину 44г (0,15моля) 1-трет-бутоксикарбоніл-3,4-дигідро-4,4-диметил-6-фтор-2-хінолону від ТГФ додають 375мл (0,75моля) водного 2-молярного розчину гідроксиду літію. Після 24-годинного витримання при кімнатній температурі суміш концентрують, значення рН за допомогою 10%-ної лимонної кислоти встановлюють на 4 і екстрагують простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим NaCl, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі. У результаті колонкової хроматографії залишку на силікагелі з використанням гексану/етилацетату одержують 34,0г 3-(2-трет-бутоксикарбоніл аміно-5-фторфеніл)-3-метилмасляної кислоти

[<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн) = 1,62 (шир. s, 15H), 2,77 (s, 2H), 6,41 (шир., 1H), 6,93 (td, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,20 (шир. 1H)],

яку розчиняють у 1л ТГФ і при 0°C змішують з 17мл (121ммоль) триетиламіну і 11,5мл (121ммоль) етилового ефіру хлормурашиної кислоти. Після 10-хвилинного витримання при 0°C додають 20,7г (546ммоль) борогідриду натрію і по краплях повільно додають 1л MeOH. Суміш перемішують ще протягом 30хв. при 0°C, концентрують і розбавляють етилацетатом. Далі промивають насиченим NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і очищають колонковою хроматографією на силікагелі з використанням гексану/етилацетату.

Вихід: 6,7г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=1,40 (s, 6H), 1,51 (s, 9H), 2,06 (t, 2H), 3,49 (q, 2H), 6,32 (шир. s, 1H), 6,91 (ddd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,28 (шир., 1H).

[3-(2-аміно-5-фторфеніл)-3-метил]бутиловий

ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти

Розчин 6,7г (22,7ммоль) 3-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-5-фторфеніл)-3-метил-1-бутанолу в 200мл піридину при 0°C змішують з 5,6мл півалоїлхлориду. Після 24-годинного витримання при кімнатній температурі додають воду і протягом 2год. перемішують при кімнатній температурі. Далі суміш розбавляють етилацетатом, промивають 10%-ною лимонною кислотою, водою, насиченим NaHCO<sub>3</sub> і насиченим NaCl, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі. У результаті колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату одержують 9,0г [3-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-5-фторфеніл)-3-метил]бутилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти. 6,1г (16ммоль) цього продукту розчиняють у 100мл дихлорметану і змішують з 30мл трифтороцтової кислоти. Після 30-хвилинного витримання при кімнатній температурі суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою, насиченим NaHCO<sub>3</sub> і насиченим NaCl, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі. У результаті очищення колонковою хроматографією на силікагелі з використанням гексану/етилацетату одержують 4,0г продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=1,15 (s, 9H), 1,46 (s, 6H), 2,15 (t, 2H), 3,67 (шир., 2H), 3,92 (t, 2H), 6,57 (dd, 1H), 6,75 (ddd, 1H), 6,92 (dd, 1H).

[3-(2-бром-5-фторфеніл)-3-метил]бутиловий ефір 2,2-диметилпропіонової кислоти

Розчин 1,9г (8,5ммоль) броміду міді(II) і 1,4мл (7,0ммоль) трет-бутилнітриду в 10мл ацетонітрилу нагрівають до 65°C і протягом 10хв. змішують з розчином 2,0г (7,1ммоль) [3-(2-аміно-5-фторфеніл)-3-метил]бутилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти в 10мл ацетонітрилу. Після 5-хвилинного витримання при 65°C суміші дають охолонути до кімнатної температури, після чого її концентрують і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі з використанням гексану/етилацетату.

Вихід: 1,6г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=1,12 (s, 9H), 1,52 (s, 6H), 2,41 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 6,79 (ddd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H).

3-(2-бром-5-фторфеніл)-3-метилбутанол

Розчин 1,97г (5,7ммоль) [3-(2-бром-5-фторфеніл)-3-метил]бутилового ефіру 2,2-диметилпропіонової кислоти в 20мл толуолу при -20°C змішують з 11,9мл (14,3ммоль) 1,2-молярного розчину діізобутилалюмогідриду в толуолі. Після 30-хвилинного витримання при -20°C суміш охолоджують до -70°C і змішують з 4мл ізопропанолу і 6мл води. Після 2-годинного витримання при кімнатній температурі суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі. У результаті колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату одержують 1,25г продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=1,52 (s, 6H), 2,37 (t, 2H), 3,45 (q, 2H), 6,80 (ddd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H).

2-[1-бензоїл-3-(2-бром-5-фторфеніл)-3-метилбутил]фуран

Розчин 1,0г (3,8ммоль) 3-(2-бром-5-фторфеніл)-3-метилбутанолу в 24мл дихлормета-

ну обробляють 8,5мл ДМСО, 2,66мл (19,2ммоль) триетиламіну і 1,23г (7,7ммоль) комплексу піридину з триоксидом сірки. Після 1-годинного витримання при кімнатній температурі суміш змішують з 30мл насиченого  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і через 15хв. екстрагують 400мл простого ефіру. Екстракт промивають насиченим  $\text{NaCl}$ , сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. Залишок (1,1г) розчиняють у 8мл ТГФ і при  $-70^\circ\text{C}$  протягом 30хв. додають до розчину 2-фуриллітію в 38мл ТГФ, що одержують з 0,85мл фурану (11,5ммоль) і 7,7мл (12,3ммоль) 1,6-молярного розчину н-бутиллітію ( $\text{n-BuLi}$ ) у гексані за методом, [описаним в A. Dondoni і ін., J. Org. Chem. 62 (1997), стор.5484]. Після 1,5-годинного витримання при  $-70^\circ\text{C}$  суміш зливають у 50мл насиченого  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагують 400мл МТБЕ. Органічну фазу сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. Залишок (1,1г) розчиняють у 40мл піридину і спочатку при  $0^\circ\text{C}$  змішують з 0,9мл (7,7ммоль) бензоїлхлориду. Після 2-годинного витримання при  $0^\circ\text{C}$  і 2-годинного витримання при кімнатній температурі додають 30мг ДМАП і після витримання ще протягом 2год. при кімнатній температурі повторно додають 0,9мл (7,7ммоль) бензоїлхлориду. Після 18-годинного витримання при кімнатній температурі суміш змішують з 3мл води і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у 400мл МТБЕ й отриманий розчин промивають 10%-ною лимонною кислотою і насиченим  $\text{NaCl}$ , сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. У результаті колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату одержують 1,46г продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,52 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,53 (dd, 1H), 3,33 (dd, 1H), 6,10 (dd, 1H), 6,26 (m, 2H), 6,49 (ddd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,48 (m, 1H), 7,81 (m, 2H).

Метилловий ефір 2-бензоїл-4-(2-бром-5-фторфеніл)-4-метилвалеріанової кислоти

Суспензію 10,9г (50,8ммоль) періодату натрію в 140мл суміші води з ацетонітрилом і тетрагорметаном (у співвідношенні 4:2:1) змішують з 45мг (0,34ммоль) гідрату оксиду рутенію(IV). Через 10хв. додають розчин 2-[1-бензоїл-3-(2-бром-5-фторфеніл)-3-метилбутил]фурану в 40мл ацетонітрилу, перемішують протягом наступних 10хв. і суміш зливають у 400мл насиченого  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Значення рН за допомогою 10%-ної лимонної кислоти встановлюють на 5 і суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у 8мл ДМФ і обробляють 0,42мл (6,8ммоль) метилйодиду і 2,21г (6,8ммоль) карбонату цезію. Після 5-годинного витримання при кімнатній температурі суміш розбавляють 600мл МТБЕ, промивають 10%-ною сірчаною кислотою і насиченим  $\text{NaCl}$ , сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. У результаті колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату одержують 0,9г продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,58 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,55 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,21 (dd, 1H), 6,58 (ddd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,35-7,47 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,83 (m, 2H).

Метилловий ефір 4-(2-бром-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метилвалеріанової кислоти

Розчин 0,9г (2,13ммоль) метилового ефіру 2-бензоїл-4-(2-бром-5-фторфеніл)-4-метилвалеріанової кислоти в 50мл MeOH змішують з 1,47г (10,6ммоль) карбонату калію і протягом 3год. перемішують при кімнатній температурі. Далі суміш підкисляють 10%-ною сірчаною кислотою (рН3) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають насиченим  $\text{NaCl}$ , сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у 8мл ДМФ і протягом 3год. перемішують з 1,92г (5,9ммоль) карбонату цезію і 0,38мл (5,9ммоль) метилйодиду при кімнатній температурі. Потім суміш змішують з 10%-ною лимонною кислотою й екстрагують МТБЕ. Органічну фазу промивають насиченим  $\text{NaCl}$ , сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. У результаті колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату одержують 250мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,57 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,10 (dd, 1H), 2,51 (d, 1H), 2,82 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,96 (ddd, 1H), 6,81 (ddd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,55 (dd, 2H).

6-[4-(2-бром-5-фторфеніл)-4-метил-2-оксвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

До розчину 250мг (0,78ммоль) метилового ефіру 4-(2-бром-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метилвалеріанової кислоти в 10мл дихлорметану додають 663мг (1,56ммоль) 1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензодіоксол-3(1H)-ону [періодинан Десса-Мартіна, див. D.B. Dess, J.C. Martin, J. Am. Chem. Soc. 113 (1991), стор.7277]. Після 1,5-годинного витримання при кімнатній температурі суміш розбавляють 150мл МТБЕ, промивають розчином 1,2г  $\text{NaHCO}_3$  і 4,0г  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  у 50мл води, насиченим  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим  $\text{NaCl}$ , сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. Залишок (250мг) розчиняють у 16мл суміші ТГФ із EtOH (у співвідношенні 1:1) і змішують з 3,9мл (3,9ммоль) 1М ідкого натрію. Через 30хв. суміш концентрують у вакуумі, розбавляють 20мл води і промивають МТБЕ. Водну фазу підкисляють 10%-ною сірчаною кислотою (рН2) і екстрагують 100мл етилацетату і 100мл дихлорметану. Об'єднані екстракти сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. До розчину залишку (230мг) у 5мл диметилацетаміду при  $-6^\circ\text{C}$  по краплях додають 0,06мл (0,92ммоль) тіонілхлориду. Після 20-хвилинного витримання при  $-6^\circ\text{C}$  додають 201мг (1,14ммоль) 6-аміно-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону. Далі суміш перемішують протягом 15год. при кімнатній температурі, підкисляють 50мл 10%-ної лимонної кислоти і струшуванням екстрагують 150мл МТБЕ. Органічну фазу промивають насиченим  $\text{NaCl}$ , сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. У результаті колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату одержують 290мг продукту.

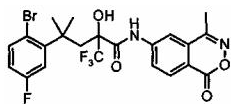
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $[\text{D}]_6$ -ДМСО),  $\delta$  (част./млн)=1,57 (s, 6H), -2,5 (s, 3H; під піком, що відповідає сигналу від ДМСО), 3,89 (s, 2H), 7,03 (ddd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,33 (t, 2H), 11,03 (шир, 1H).

МС (CI)  $m/z$ =461, 463 ( $\text{M}^+$ ).

Одержання кінцевої сполуки

6-[4-(2-бром-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он





До розчину 290мг (0,63ммоля) 6-[4-(2-бром-5-фторфеніл)-4-метил-2-оксовалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону в 7мл ДМФ при 0°C додають 0,23мл (1,25ммоля) трифторметил(триметил)силану і 256мг (0,79ммоля) карбонату цезію. Через 24год. у тих же кількостях знову додають силан і основу і перемішують ще протягом 24год. при кімнатній температурі. Далі суміш розбавляють 150мл етилацетату, промивають водою і насиченим NaCl, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі. У результаті очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі одержують 230мг продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=1,55 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,10 (шир. s, 1H), 6,63 (ddd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,52 (imp.s, 1H).

МС (CI) m/z=531, 533 (M<sup>+</sup>).

Приклад 9

6-[4-(індан-4'-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержання сполук-попередників

4-(1-гідрокси-1-метилетил)індан

До розчину 1,6г (10ммолів) 4-ацетиліндану [F. Dallacker, J. Van Wersch, Chem. Ber. 105 (1972), стор.2565] у 40мл ТГФ при 0°C по краплях додають 10мл (14ммолів) 1,4-молярного розчину метилмагнійброміду в суміші толуолу з ТГФ (у співвідношенні 3:1). Після 30-хвилинного витримання при 0°C і 1,5-годинного витримання при кімнатній температурі суміш розбавляють 200мл етилацетату, промивають 1М соляною кислотою і насиченим NaCl, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі. У результаті колонкової хроматографії залишку на силікагелі з використанням гексану/етилацетату одержують 0,64г продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=1,64 (s, 6H), 1,74 (s, 1H), 2,07 (pent, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,29 (m, 1H).

6-[4-(індан-4'-іл)-4-метил-2-оксовалеріанова кислота

0,63г (3,4ммоля) 4-(1-гідрокси-1-метилетил)індану попередньо поміщають у реакційну посудину разом з 0,96г (5,1ммоля) етилового ефіру 2-триметилсилоксіакрилової кислоти [H. Sugimura, K. Yoshida, Bull. Chem. Soc. Jpn. 65 (1992), стор.3209] у 20мл дихлорметану і при -70°C обробляють 0,31мл (2,6ммоля) хлориду олова(IV). Після 20-хвилинного витримання при -70°C суміш зливають у напівконцентрований розчин карбонату калію й екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають насиченим NaCl, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі. У результаті одержують 0,89г масла, яке розчиняють у 30мл суміші EtOH із ТГФ (у співвідношенні 2:1) і піддають взаємодії з 12,8мл (12,8ммоля) 1М NaOH. Після 2-годинного витримання при кімнатній температурі суміш концентрують у вакуумі і залишок розчиняють у 30мл води. Водну фазу промивають простим ефіром і підкисляють 50мл 1М соляної кислоти. У результаті екстракції етила-

цетатом, сушіння (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрування одержують 0,64г кислоти.

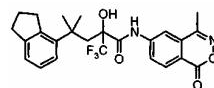
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=1,52 (s, 6H), 2,07 (pent, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 5,02 (шир.), 7,04-7,17 (m, 3H).

6-[4-(індан-4'-іл)-4-метил-2-оксовалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он 0,63г (2,6ммоля) 6-[4-(індан-4'-іл)-4-метил-2-оксовалеріанової кислоти і 0,69г (3,9ммоля) 6-аміно-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону переводять за описаною у прикладі 1 методикою в 0,31г потрібного продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=1,56 (s, 6H), 2,08 (pent, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 7,07-7,17 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,87 (шир. s, 1H).

Одержання кінцевої сполуки

6-[4-(індан-4'-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Відповідно до описаної в прикладі 1 методики 0,31г (0,77ммоля) 6-[4-(індан-4'-іл)-4-метил-2-оксовалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону піддають взаємодії з 0,56мл (3,1ммоля) трифторметил(триметил)силану і 626мг (1,9ммоля) карбонату цезію в 9мл ДМФ. Після колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату одержують 90мг продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=1,47 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,76-2,92 (m, 4H), 2,96 (s, 1H), 3,17 (t, 2H), 7,14 (m, 4H), 7,63 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,88 (шир. s, 1H).

МС (CI) m/z=475 (M<sup>+</sup>).

Розділення енантіомерів, отриманих у прикладі 9

Суміш енантіомерів, отриману в прикладі 9, розділяють шляхом хроматографії на хіральному носії (CHIRALPAK AD<sup>®</sup>, фірма DAICEL) з використанням гексану/етанолу (в об'ємному співвідношенні 95:5). Таким шляхом з 830мг рацемату одержують:

(-)-6-[4-(індан-4'-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он як першу фракцію: 310мг [МС (CI) m/z=475 (M<sup>+</sup>), α<sub>D</sub>=-55,7° (c=0,5 у тетрагідрофурані)] і

(+)-6-[4-(індан-4'-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он як другу фракцію: 280мг [t<sub>м</sub> 196-197°C α<sub>D</sub>=+55,7° (c=0,5 у тетрагідрофурані)].

Приклад 10

6-[4-(5-фтор-2-вінілфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Метиловий ефір 2-бензоїл-4-(5-фтор-2-вінілфеніл)-4-метилвалеріанової кислоти

Розчин 0,53г (1,25ммоля) метилового ефіру 2-бензоїл-4-(2-бром-5-фторфеніл)-4-метилвалеріанової кислоти і 77мг (0,07ммоля) тетракіс(трифенілфосфін)паладію в 40мл толуолу протягом 8 год кип'ять із зворотним холодильником з вініл(трибутил)стананом. Після цього концентрують і очищують колонковою хроматографією

на силікагелі з використанням гексану/етилацетату, одержуючи 320мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,51 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,44 (dd, 1H), 2,66 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 5,14 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 5,43 (dd, 1H), 6,77 (td, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,22-7,33 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,80 (d, 2H).

Метилловий ефір 4-(5-фтор-2-вінілфеніл)-2-гідрокси-4-метилвалеріанової кислоти

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 8.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,48 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,98 (dd, 1H), 2,46 (dd, 1H), 2,50 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,96 (ddd, 1H), 5,28 (dd, 1H), 5,41 (dd, 1H), 6,90 (td, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H).

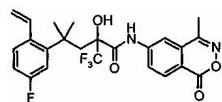
6-[4-(5-фтор-2-вінілфеніл)-4-метил-2-

оксвалероїламіно]4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 8.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,56 (s, 6H), 2,58 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 5,28 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 6,91 (td, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,98 (шир., 1H).

6-[4-(5-фтор-2-вінілфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 8.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,47 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,87 (m, 3H), 5,45 (dd, 1H), 5,50 (dd, 1H), 6,85 (td, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,25-7,37 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,73 (шир.s, 1H).

МС (ES+)  $m/z$ =479 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 11

6-[2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(4-трифторметилфеніл)валероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

2-метил-2-(4-трифторметилфеніл)пропіонітрил  
Розчин 6,80г (41,4ммоль) 4-фторбензотрифториду в 250мл толуолу при 0°C змішують з 124мл (62ммоль) 0,5-молярного розчину гексаметилдисилазиду калію в ТГФ і 9,44г (137ммоль) нітрилу ізомасляної кислоти. Суміш перемішують протягом 4 год при 60°C і після охолодження розбавляють водою і етилацетатом. Органічну фазу відділяють, промивають 10%-ною  $\text{H}_2\text{SO}_4$  і насиченим NaCl, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. У результаті колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату одержують 7,68г продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,76 (s, 6H), 7,62 (d, 2H), 7,68 (d, 2H).

Етиловий ефір 4-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-2-пентенової кислоти

Розчин 7,6г (36ммоль) 2-метил-2-(4-трифторметилфеніл)пропіонітрилу в 250мл толуолу при -70°C змішують з 57мл (68ммоль) 1,2-молярного розчину діізобутилалюмогідриду в толуолі. Після 1-годинного витримання при -70°C

по краплях додають 10%-ну винну кислоту і протягом 15хв. перемішують при кімнатній температурі. Далі суміш розбавляють простим ефіром, органічну фазу відділяють і промивають насиченим NaCl, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі, одержуючи 7,96г сирого 2-метил-2-(4-трифторметилфеніл)пропіонового альдегіду. 2,05г (9,25ммоль) цього продукту розчиняють у 6мл ДМЕ і по краплях додають до розчину, приготовленому з 3,10г (13,9ммоль) триетилового ефіру фосфонооцтової кислоти і 0,55г (13,9ммоль) 60%-ного гідриду натрію в 12мл ДМЕ. Після 1-годинного витримання при кімнатній температурі суміш змішують з насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і розбавляють етилацетатом і водою. Фази розділяють, водну фазу екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні екстракти промивають насиченим NaCl, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. Залишок очищають на силікагелі з використанням гексану/етилацетату, одержуючи 1,72г продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,30 (t, 3H), 1,49 (s, 6H), 4,21 (q, 2H), 5,82 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,59 (d, 2H).

Етиловий ефір 2-гідрокси-4-метил-4-(4-трифторметилфеніл)валеріанової кислоти

1,72г (6,0ммоль) етилового ефіру 4-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-2-пентенової кислоти протягом 15 год перемішують в атмосфері водню (1атм.) у етилацетаті в присутності 0,17г 10%-ного паладію на активованому вугіллі як каталізатора. Далі суміш фільтрують через целіт і концентрують у вакуумі, одержуючи 1,72г етилового ефіру 4-метил-4-(4-трифторметилфеніл)валеріанової кислоти. 0,57г (2,0ммоль) цього продукту розчиняють у 7мл ТГФ і при -78°C обробляють 5,6мл (2,8ммоль) розчину гексаметилдисилазиду калію в толуолі. Через 25хв. по краплях додають 0,73г (2,8ммоль) 3-феніл-2-

фенілсульфонілоксазиридину [F.A. Davis, S. Chattopadhyay, J.C. Towson, S. Lai, T. Reddy, J. Org. Chem. 53 (1988), стор.2087] у 7мл ТГФ і протягом 30хв. перемішують при -78°C. Потім суміш змішують з насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і протягом 1год. нагрівають до кімнатної температури. ТГФ видаляють у вакуумі, залишок розчиняють у простому ефірі, тверду речовину відфільтровують, фази розділяють і водну фазу екстрагують простим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим NaCl, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. У результаті колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату одержують 0,14г продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,26 (t, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,90 (dd, 1H), 2,10 (шир., 1H), 2,24 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 4,15 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

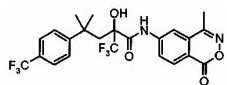
6-[4-метил-2-оксо-4-(4-трифторметилфеніл)валероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 8.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,53 (s, 6H), 2,58 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,78 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,98 (шир., 1H).

МС (CI)  $m/z$ =433 ( $\text{MH}^+$ ).

6-[2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(4-трифторметилфеніл)валероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



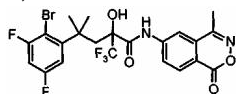
Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 8.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,47 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,53 (d, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,91 (s, 1H), 2,95 (d, 1H), 7,55 (s, 4H), 7,62 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,73 (imp.s, 1H).

МС (ES+)  $m/z$ =503 ( $\text{M}^+$ ).

Приклад 12

6-[4-(2-бром-3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

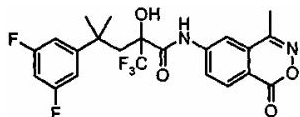


Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 8.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,56 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,00 (d, 1H), 3,22 (d, 1H), 3,31 (шир. s, 1H), 6,58 (td, 1H), 6,97 (dt, 1H), 7,64 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,43 (шир.в, 1H).

Приклад 13

6-[4-(3,5-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Сполука в прикладі 13 утворюється як побічний продукт при синтезі сполуки з прикладу 12.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,41 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,44 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,80 (шир. s, 1H), 2,89 (d, 1H), 6,53 (tt, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,70 (шир. s, 1H).

Приклад 14

6-[4-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

2-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)ацетонітрил 1,95г (30ммолів) ціаніду калію додають до розчину 5,14г (20ммолів) 5-фтор-2-трифторметилбензилброміду в суміші з 45мл етанолу і 8мл води і протягом 64 год перемішують при кімнатній температурі. Далі реакційний розчин розбавляють етилацетатом і екстрагують насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу промивають водою, сушать і концентрують. Отриманий залишок очищують шляхом перегонки в трубі з кульовим розширенням і перекристалізують.

Вихід: 3,6г (89%).

$t_{\text{пл}}$  41-42°C.

2-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-метилпропіонітрил

Аналогічно до методу, описаному для 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонітрилу, одержують 2-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-метилпропіонітрил у вигляді безбарвного масла,  $t_{\text{кип}}$  90°C при 0,04гПа.

2-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-метилпропіоновий альдегід

Аналогічно до методу, описаному для 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонового альдегіду, одержують 2-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-метилпропіоновий альдегід у вигляді безбарвного масла,  $t_{\text{кип}}$  80°C при 0,05гПа.

4-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-4-метилоксовалеріанова кислота

Аналогічно до методу, описаному для 4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метилоксовалеріанової кислоти, одержують 4-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-4-метилоксовалеріанову кислоту у вигляді в'язкого масла.

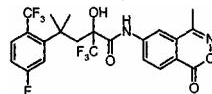
6-[4-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-4-метил-2-оксовалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Аналогічно до методу, описаному для 6-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксовалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону, синтезують 6-[4-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-4-метил-2-

оксовалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ +DMCO),  $\delta$  (част./млн)=1,47 (s, 6H), 2,44 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 6,92 (dt, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,34 (шир. s, 1H).

6-[4-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Аналогічно до методу, описаному для 6-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону, синтезують 6-[4-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,42 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,56 (d, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,91 (d, 1H), 3,28 (шир. s, 1H), 6,85 (dt, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,56-7,66 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,51 (шир. s, 1H).

МС (EI)  $m/z$ =520 ( $\text{M}^+$ ).

Розділення енантіомерів, отриманих у прикладі 14

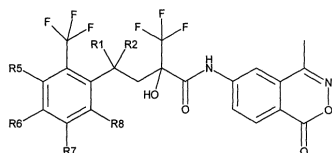
Суміш енантіомерів, отриману в прикладі 14, розділяють шляхом хроматографії на хіральному носії (CHIRALPAK AD<sup>®</sup>, фірма DAICEL) з використанням гексану/етанолу (в об'ємному співвідношенні 19:1). Таким шляхом з 100мг рацемату одержують:

(-)-6-[4-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он як першу фракцію: 40мг [ $t_{\text{пл}}$  162-165°C,  $\alpha_D$ = -45,5° ( $c$ =0,5 у тетрагідрофурані)]

(+)-6-[4-(5-фтор-2-трифторметилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он як другу фракцію: 38мг [ $t_{\text{пл}}$  160-165°C].

Аналогічно до прикладу 14 одержують також сполуки, представлені нижче в таблиці 4.

Трифторметилзаміщені сполуки:



Таблиця 4

Сполука	R5	R6	R7	R8	R1/R2	t <sub>пл</sub> [°C]	Ізомерія, відпов. [α] <sub>D</sub>
1	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	154-156	рацемат
2	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	164-170	-72,8
3	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	188-190	+69,0
4	H	F	H	H	CH <sub>3</sub>	170-172	рацемат
5	H	F	H	H	CH <sub>3</sub>	173-175	-67,5
6	H	F	H	H	CH <sub>3</sub>	174-177	(+)-форма
7	H	H	F	H	CH <sub>3</sub>	170	рацемат
8	H	H	F	H	CH <sub>3</sub>	162-166	-45,5
9	H	H	F	H	CH <sub>3</sub>	160-165	(+)-форма
10	H	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	172	рацемат
11	H	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	178-181	-143,1
12	H	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	180-182	(+)-форма

## Приклад 15

6-[2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(1-нафтил)валеріоламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

2-метил-2-(1-нафтил)пропіонітрил

Розчин 16,7г (100ммолів) 1-нафтилацетонітрилу в 200мл ДМФ і 15мл (240ммолів) метилйодиду при 0°C змішують з 10,4г (260ммолів) гідриду натрію (додавання протягом 2,5год.). Суміш перемішують протягом 3 год при 0°C і протягом 18год. при 25°C. Далі змішують з льодом і етилацетатом. Органічну фазу підкисляють 10%-ною H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, тричі промивають водою, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують у вакуумі. Продукт піддають грубому очищенню шляхом перегонки в трубі з кульовим розширенням (діапазон кипіння 60-130°C) у вакуумі, який створюється масляною помпою.

Вихід: 18,8г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=2,00 (s, 6H), 7,41-7,60 (m, 3H), 7,64 (ddd, 1H), 7,87 (d шир., 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H).

Етиловий ефір 4-метил-4-(1-нафтил)-2-пентенової кислоти

Аналогічно до описаного в прикладі 11 методу одержання етилового ефіру 4-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-2-пентенової кислоти з 8,81г (45,1ммоль) 2-метил-2-(1-нафтил)пропіонітрилу одержують 7,62г продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=1,25 (t, 3H), 1,70 (s, 6H), 4,16 (q, 2H), 5,73 (d, 1H), 7,38-7,50 (m, 4H), 7,53 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,81-7,89 (m, 1H), 8,00-8,08 (m, 1H).

Етиловий ефір 2-гідрокси-4-метил-4-(1-нафтил)валеріанової кислоти

Аналогічно до описаного в прикладі 11 методу одержання етилового ефіру 2-гідрокси-4-метил-4-(4-трифторметилфеніл)валеріанової кислоти з 7,62г (28,4ммоль) етилового ефіру 4-метил-4-(1-нафтил)-2-пентенової кислоти одержують 3,52г продукту.

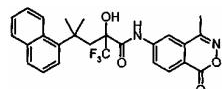
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=1,14 (t, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 2,27 (dd, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 3,95-4,08 (m, 3H), 7,38-7,51 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H).

6-[4-метил-2-оксо-4-(1-нафтил)валеріоламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 11. Вихід продукту становить 861мг.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=1,59 (s, 3H), 1,78 (s, 6H), 2,57 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,75 (d шир., 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,46 (d шир., 1H).

6-[2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(1-нафтил)валеріоламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 8. Вихід продукту складає 77,1мг.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=1,57 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 3,10 (d, 1H), 3,23 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 7,25-7,38 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,97 (шир. d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

## Приклад 16

6-[3-{1-(2-хлорфеніл)циклопропіл}-2-гідрокси-2-трифторметилпропіоніл]аміно-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержання сполук-попередників

1-(2-хлорфеніл)циклопропанкарбонітрил

Розчин 13,1г 2-хлорфенілацетонітрилу і 20,3г 1,2-дибромпропану в 142мл ДМФ при кімнатній температурі змішують з 9г гідриду натрію [55-65%-ного в масла]. Отриману суміш перемішують протягом декількох годин і обережно зливають у воду. Після екстракції етилацетатом і фільтрації через силікагель одержують необхідний продукт із виходом 13,1г.

МС(EI): M<sup>(+)</sup>=177.

1-(2-хлорфеніл)-1-циклопропанкарбальдегід

13,1г 1-(2-хлорфеніл)-1-циклопропанкарбальдегіду в 116мл толуолу при -70°C змішують по краплях з 64,5мл діізобутиллалюмогідриду. Після 4-годинного витримання при -70°C додають 343мл етилацетату. Суміш залишають на ніч, даючи їй нагрітися до кімнатної температури. Далі додають воду і етилацетат, фільтрують через кизельгур, етилацетатний розчин промивають водою, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. У результаті експрес-хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (у співвідношенні 8:2) одержують необхідний продукт із виходом 9,7г.

Етиловий ефір 2-етокси-3-[1-(2-хлорфеніл)-1-циклопропіл]акрилової кислоти

14,3г фосфонату в 40мл тетрагідрофурану при 0°C змішують з 29мл діізопропіламіду літію. Після цього перемішують протягом 20хв. при 0°C. Потім по краплях додають 9,7г 1-(2-хлорфеніл)-1-циклопропанкарбальдегіду в 40мл тетрагідрофурану. Після 24-годинного витримання при кімнатній температурі змішують з водою, екстрагують етилацетатом, етилацетатний розчин промивають водою і сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Після концентрування одержують необхідний продукт із виходом 15,5г.

МС (EI): M<sup>(+)</sup>=294.

2-етокси-3-[1-(2-хлорфеніл)-1-циклопропіл]акрилова кислота

15,4г етилового ефіру 2-етокси-3-[1-(2-

хлорфеніл]-1-циклопропіл]акрилової кислоти в 350мл 1М їдкого натрію (у суміші етанолу з водою в співвідношенні 2:1) перемішують протягом 24год. при кімнатній температурі. Потім розчинник відганяють, а залишок розподіляють між водою і діетиловим ефіром, водний розчин підкисляють 2н. соляною кислотою й екстрагують діетиловим ефіром. Після промивання органічної фази водою, сушіння ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрування одержують необхідний продукт із виходом 11,2г.

МС (EI):  $M^+$ =266.

3-[1-(2-хлорфеніл)-1-циклопропіл]-2-оксопропіонова кислота

11,2г

2-етокси-3-[1-(2-хлорфеніл)-1-циклопропіл]акрилової кислоти перемішують протягом 24год. при 110°C у 230мл 1М сірчаної кислоти і 42мл концентрованої оцтової кислоти. Далі додають воду, екстрагують етилацетатом і етилацетатний розчин промивають водою. Після сушіння ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрування одержують необхідний продукт із виходом 10,7г.

МС (EI):  $M^+$ =238.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=0,98 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 7,13-7,22 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H)

6-{3-[1-(2-хлорфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіоноламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

10,7г

3-[1-(2-хлорфеніл)-1-циклопропіл]-2-оксопропіонової кислоти в 175мл диметилацетаміду при -5°C змішують з 4,1мл тіонілхлориду і перемішують протягом 20хв. Потім додають 5,0г твердого МБО. Після 20-годинного витримання при кімнатній температурі додають воду і етилацетат, етилацетатний розчин промивають водою, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують. Після хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (від 0 до 30%) одержують необхідний продукт із виходом 9,6г.

МС (EI):  $M^+$ =397.

Одержання кінцевої сполуки

6-{3-[1-(2-хлорфеніл)циклопропіл]-2-гідрокси-2-трифторметилпропіоноламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

9,5г

6-{3-[1-(2-хлорфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіоноламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону в 140мл диметилформаміду при 0°C змішують з 16,9мл трифторметилтриметилсилану і 9,65г карбонату цезію. Після 24-годинного витримання при кімнатній температурі на кінчику шпателя додають гідрат тетрабутиламонійфториду і перемішують протягом 30хв. Далі змішують з водою і етилацетатом, етилацетатний розчин промивають водою, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують. Після хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (від 0 до 30%) одержують необхідний продукт із виходом 2,98г.

$t_{\text{пл}}$  195-196°C.

Розділення енантіомерів, отриманих у прикладі 16

Суміш енантіомерів, отриману в прикладі 16, розділяють шляхом хроматографії на хіральному носії (CHIRALPAK AD<sup>®</sup>, фірма DAICEL) з використанням гексану/етанолу (в об'ємному співвідношенні 19:1). Таким шляхом з 2,68г рацемату одержують:

(-)-6-{3-[1-(2-хлорфеніл)циклопропіл]-2-

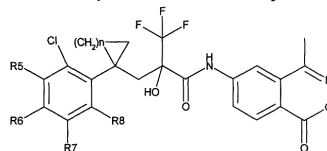
гідрокси-2-трифторметилпропіоноламіно-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он як першу фракцію: 1,3г [ $t_{\text{пл}}$  233-235°C,  $\alpha_D$ =-81,4° (с=0,5 у хлороформі)] і

(+)-6-{3-[1-(2-хлорфеніл)циклопропіл]-2-гідрокси-2-трифторметилпропіоноламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он як другу фракцію:

1,25г [ $t_{\text{пл}}$  238-240°C].

Аналогічно до прикладу 16 одержують також сполуки, представлені нижче в таблицях 5-8.

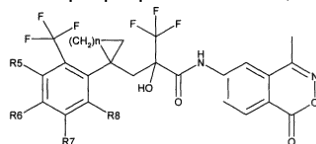
Хлорзаміщені сполуки



Таблиця 5

Сполука	R5	R6	R7	R8	n	$t_{\text{пл}}$ [°C]	Ізомерія, відпов. [ $\alpha$ ] <sub>D</sub>
1	H	H	H	H	2	231-233	-47,1
2	H	H	H	H	2	230-232	(+)-форма
3	H	H	H	H	3	195-197	-70,5
4	H	H	H	H	3	202-203	(+)-форма
5	H	F	H	H	1	228-230	рацемат
6	H	F	H	H	1	218-219	-88,6
7	H	F	H	H	1	217-219	(+)-форма
8	H	F	H	H	2	212-214	рацемат
9	H	F	H	H	2	236-238	+74,2
10	H	F	H	H	2	235-237	-75,0
11	H	H	F	H	1	196	рацемат
12	H	H	F	H	1	239-240	-95,4
13	H	H	F	H	1	239-240	(+)-форма
14	H	H	F	H	2	222-223	рацемат
15	H	H	F	H	2	247-249	77,6
16	H	H	F	H	2	247-249	+79,6
17	H	Cl	H	H	1	235-239	-81,6
18	H	Cl	H	H	1	199-201	(+)-форма
19	H	Cl	H	H	2	232	-46,7
20	H	Cl	H	H	2	232-234	(+)-форма

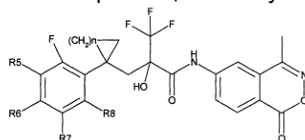
Трифторметилзаміщені сполуки



Таблиця 6

Сполука	R5	R6	R7	R8	n	$t_{\text{пл}}$ [°C]	Ізомерія, відпов. [ $\alpha$ ] <sub>D</sub>
21	H	H	H	H	1	205	рацемат
22	H	H	H	H	1	222-223	-96,5
23	H	H	H	H	1	219-221	(+)-форма
24	H	H	H	H	2	218-222	рацемат
25	H	H	H	H	2	220-221	-16,4
26	H	H	H	H	2	220-222	(+)-форма
27	H	H	H	H	4	150-153	рацемат
28	H	H	F	H	1	242-245	рацемат
29	H	H	F	H	1	235-246	-40,1
30	H	H	F	H	1	244-246	(+)-форма
31	H	H	F	H	2	241-244	рацемат
32	H	H	F	H	2	242-244	-82,7
33	H	H	F	H	2	242-244	(+)-форма

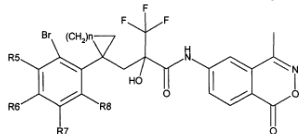
Фторзаміщені сполуки:



Таблиця 7

Сполука	R5	R6	R7	R8	n	t <sub>пл</sub> [°C]	Ізомерія, відпов. [α] <sub>D</sub>
34	H	H	H	H	1	215-216	рацемат
35	H	H	H	H	1	260-262	-113,3
36	H	H	H	H	1	260-263	(+)- форма
37	H	H	H	H	2	190-191	рацемат
38	H	H	H	H	2	198-201	-103,4
39	H	H	H	H	2	207-209	+103
40	H	H	H	H	3	168-171	-117,6
41	H	H	H	H	3	167-170	+112,3
42	H	H	H	H	4	90-93	рацемат
43	H	H	H	H	4	178-184	-105
44	H	H	H	H	4	185-187	+102,6
45	F	H	H	H	1	230-232	рацемат
46	F	H	H	H	1	238-250	-106,3
47	F	H	H	H	1	254-256	(+)- форма
48	F	H	H	H	2	182-185	рацемат
49	H	H	F	H	1	198-199	рацемат
50	H	H	F	H	1	240	-130,2
51	H	H	F	H	1	241	(+)- форма
52	F	H	F	H	1	215	рацемат
53	F	H	F	H	2	205	рацемат

## Бромзаміщені сполуки:



Таблиця 8

Сполука	R5	R6	R7	R8	n	t <sub>пл</sub> [°C]	Ізомерія, відпов. [α] <sub>D</sub>
54	H	H	H	H	1	196-200	рацемат
55	H	H	H	H	1	239-241	-56,6
56	H	H	H	H	1	240-241	+56,0

## Приклад 17

6-[2-гідрокси-4-метил-4-(3-метил-2-нітрофеніл)-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержання сполук-попередників

2-метил-2-(3-метил-2-нітрофеніл)пропіонітрил

Аналогічно до методу, описаному для 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонітрилу, синтезують 2-метил-2-(3-метил-2-нітрофеніл)пропіонітрил, t<sub>кип</sub> 140°C при 0,05ГПа.

2-метил-2-(3-метил-2-нітрофеніл)пропіоновий альдегід

Аналогічно до методу, описаному для 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонового альдегіду, одержують 2-метил-2-(3-метил-2-нітрофеніл)пропіоновий альдегід, t<sub>кип</sub> 140°C при 0,05ГПа.

4-метил-4-(3-метил-2-нітрофеніл)-2-оксовалеріанова кислота

Аналогічно до методу, описаному для 4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксовалеріанової кислоти, одержують 4-метил-4-(3-метил-2-нітрофеніл)-2-оксовалеріанову кислоту.

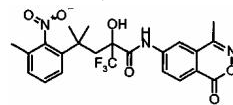
6-[4-метил-4-(3-метил-2-нітрофеніл)-2-оксовалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Вказану сполуку одержують аналогічно до 5-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксовалероїламіно]фталіду з 4-метил-4-(3-метил-2-нітрофеніл)-2-оксовалеріанової кислоти і 6-аміно-2,3-бензоксазин-1-ону, t<sub>пл</sub> 184-187°C.

Одержання кінцевої сполуки

6-[2-гідрокси-4-метил-4-(3-метил-2-

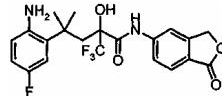
нітрофеніл)-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 1 з 6-[4-метил-4-(3-метил-2-нітрофеніл)-2-оксовалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону, t<sub>пл</sub> 201-203°C.

## Приклад 18

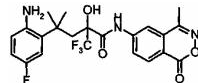
5-[4-(2-аміно-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід



65,8мг (5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталіду в 15мл метанолу відновлюють воднем при нормальному тиску протягом 3год. у присутності 20мг паладію на вугіллі (10%-ного), фільтрують вакуум-фільтрацією через кізельгур і концентрують. Після перекристалізації з етилацетату/діізопропілового ефіру одержують 51мг 5-[4-(2-аміно-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталіду з t<sub>пл</sub> 174°C.

## Приклад 19

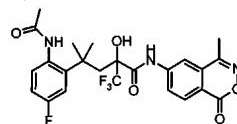
6-[4-(2-аміно-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



42мг 6-[4-(5-фтор-2-нітрофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону розчиняють у 1мл оцтової кислоти і 1мл тетрагідрофурану, змішують з 22,5мг залізного порошку і протягом 16 год перемішують при кімнатній температурі. Далі фільтрують вакуум-фільтрацією через кізельгур, концентрують, залишок розчиняють у етилацетаті і промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Після хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (у співвідношенні 1,5:1) і перекристалізації з діізопропілового ефіру одержують 10мг 6-[4-(2-аміно-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону з t<sub>пл</sub> 208°C.

## Приклад 20

6-[4-(2-ацетиламіно-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



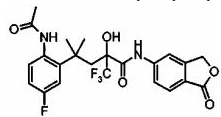
9,4мг 6-[4-(2-аміно-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону і 0,04мл оцтового ангідриду в 0,5мл тетрагідрофурану протягом 2 днів перемішують при кімнатній температурі, а потім змішують з етилацетатом і розчином гідрокарбонату натрію. Етилацетатний розчин сушать і концентрують. Після хроматографії на силікагелі одержують 8мг 6-[4-(2-ацетиламіно-5-фторфеніл)-2-

гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону.

МС(ЕІ):  $M^{+}$  = 510.

Приклад 21

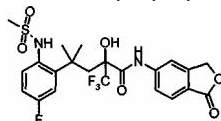
5-[4-(2-ацетиламіно-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід



Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 20 з 5-[4-(2-аміно-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталіду,  $t_{пл}$  125°C.

Приклад 22

5-[4-(5-фтор-2-метиламінофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід



17,7 мг 5-[4-(2-аміно-5-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталіду, 0,4 мл піридину і 0,078 мл мезилхлориду протягом 17 год перемішують при кімнатній температурі, змішують з етилацетатом і тричі промивають 1 н. соляною кислотою. Етилацетатний розчин сушать і концентрують. Після хроматографії на силікагелі з використанням етилацетату/гексану (у співвідношенні 1:1) одержують 11 мг 5-[4-(5-фтор-2-метиламінофеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталіду з  $t_{пл}$  218°C.

Приклад 23

6-[4-(2-бром-3-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Вказану сполуку одержують аналогічно до прикладу 3 з 6-[4-(2-бром-3-метоксифеніл)-4-метил-2-оксвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону.

МС (ESI):  $M^{+}+1=543$  ( $^{79}\text{Br}$ ) і 545 ( $^{81}\text{Br}$ ).

Розділення енантиомерів, отриманих у прикладі 23

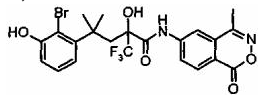
Суміш енантиомерів, отриману в прикладі 23, розділяють шляхом хроматографії на хіральному носії (CHIRALPAK AD<sup>®</sup>, фірма DAICEL) з використанням гексану/етанолу (в об'ємному співвідношенні 93:7). Таким шляхом з 200 мг рацемату одержують:

(-)-6-[4-(2-бром-3-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он як першу фракцію: 86 мг [ $t_{пл}$  233-235°C,  $\alpha_D=-81,4^\circ$  ( $c=0,5$  у хлороформі)] і

(+)-6-[4-(2-бром-3-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он як другу фракцію: 82 мг.

Приклад 24

(+)-6-[4-(2-бром-3-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



78 мг (+)-6-[4-(2-бром-3-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-

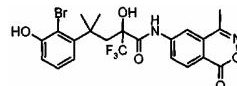
4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону змішують у 1,4 мл дихлорметану при 0°C з 0,71 мл 1-молярного розчину триброміду бору в дихлорметані. Після 2-годинного перемішування при 0°C суміш зливають у воду, екстрагують етилацетатом, органічну фазу сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і упарюють. Після розтирання залишку з гексаном одержують вказану в заголовку сполуку в кристалічній формі.

$t_{пл}$  226-231°C.

$\alpha_D=+91,1^\circ$  ( $c=0,5$  у хлороформі).

Приклад 25

(-)-6-[4-(2-бром-3-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Сполуку з прикладу 25 одержують аналогічно до прикладу 24 виходячи з відповідного (-)-6-[4-(2-бром-3-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону.

$t_{пл}$  227-231°C.

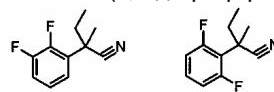
$\alpha_D=-94,3^\circ$  ( $c=0,5$  у хлороформі).

Приклад 26

6-[4-(2,3-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилкапроїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержання сполук-попередників

2-метил-2-(2,3-дифторфеніл)бутиронітрил і 2-метил-2-(2,6-дифторфеніл)бутиронітрил



Розчин

5,0 г (37,85 ммоль) 1,2,3-трифторбензолу, 3,30 г (39,74 ммоль) 2-метилбутилнітрилу і 75,7 мл біс-триметилсиліламіду калію (0,5-молярний розчин у толуолі) у 182 мл толуолу нагрівають до 60°C і витримують при цій температурі протягом 3 год. Далі змішують із сумішшю води з льодом і простим ефіром. Органічну фазу підкисляють 10%-ною  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , тричі промивають водою, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрують у вакуумі. Після хроматографії на силікагелі з використанням 0-4%-ного простого ефіру в гексані одержують 3,8 г 2-метил-2-(2,3-дифторфеніл)бутиронітрилу і 1,6 г 2-метил-2-(2,6-дифторфеніл)бутиронітрилу.

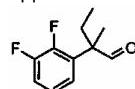
2-метил-2-(2,3-дифторфеніл)бутиронітрил:

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=0,88 (t, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,95-2,1 (m, 1H), 2,1-2,25 (m, 1H), 7,05-7,2 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 1H).

2-метил-2-(2,6-дифторфеніл)бутиронітрил:

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (част./млн)=1,06 (t, 3H), 1,89 (t, 3H), 1,95-2,1 (m, 1H), 2,15-2,3 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 1H).

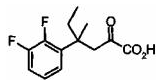
2-(2,3-дифторфеніл)-2-метилмасляний альдегід



Аналогічно до методу, описаному для 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонового альдегіду, одержують 2-(2,3-дифторфеніл)-2-метилбутиронітрил у вигляді безбарвного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=0,79 (t, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,85-2,0 (m, 1H), 2,0-2,15 (m, 1H), 7,0-7,3 (m, 3H), 9,68 (d, 1H).

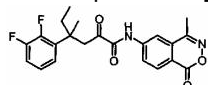
4-(2,3-дифторфеніл)-4-метил-2-оксокапронова кислота



Аналогічно до методу, описаному для 4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксовалеріанової кислоти, одержують 4-(2,3-дифторфеніл)-4-метил-2-оксокапронову кислоту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=0,71 (t, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,7 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 3,26 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 6,9-7,1 (m, 3H).

6-[4-(2,3-дифторфеніл)-4-метил-2-оксокапроїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

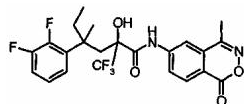


Аналогічно до методу, описаному для 6-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксовалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону, одержують 6-[4-(2,3-дифторфеніл)-4-метил-2-оксокапроїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=0,73 (t, 3H), 1,5 (s, 3H), 1,7 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,37 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 9,0 (шир. s, 1H).

Одержання кінцевої сполуки

6-[4-(2,3-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-4-трифторметилкапроїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Аналогічно до методу, описаному для 6-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону, одержують 6-[4-(2,3-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-4-трифторметилкапроїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он. Суміш діастереомерів розділяють шляхом хроматографії на силікагелі з використанням 20-100%-ного етилацетату в гексані:

діастереомер 1: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=0,66 (t, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,7 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,7 (m, 2H), 6,9-7,2 (m, 3H), 7,67 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,8 (s, 1H);

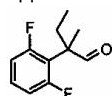
діастереомер 2: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=0,62 (t, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,6 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,23 (d, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,07 (d, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,3 (s, 1H).

Приклад 27

6-[4-(2,6-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-4-трифторметилкапроїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержання сполук-попередників

2-(2,6-дифторфеніл)-2-метилмасляний альдегід

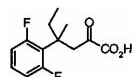


Аналогічно до методу, описаному для 2-(5-

фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонового альдегіду, одержують 2-(2,6-дифторфеніл)-2-метилбутиронітрил у вигляді безбарвного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=0,83 (t, 3H), 1,49 (t, 3H), 1,9-2,1 (m, 2H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 1H), 9,69 (t, 1H).

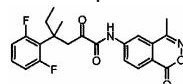
4-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-2-оксокапронова кислота



Аналогічно до методу, описаному для 4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксовалеріанової кислоти, одержують 4-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-2-оксокапронову кислоту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=0,76 (t, 3H), 1,62 (t, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 3,0 (dt, 1H), 4,0 (d, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,13 (m, 1H).

6-[4-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-2-оксокапроїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

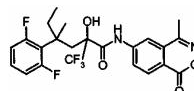


Аналогічно до методу, описаному для 6-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-оксовалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону, одержують 6-[4-(2,6-дифторфеніл)-4-метил-2-оксокапроїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=0,81 (t, 3H), 1,64 (t, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,12 (dt, 1H), 4,09 (d, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,1 (шир. s, 1H).

Одержання кінцевої сполуки

6-[4-(2,6-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-4-трифторметилкапроїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Аналогічно до методу, описаному для 6-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону, одержують 6-[4-(2,6-дифторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-4-трифторметилкапроїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он у вигляді суміші діастереомерів.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (част./млн)=0,7 (m, 3H), 1,4 (m, 1H), 1,5, 1,7, (2t, 3H), 2,0-3,2 (m, 6H), 6,4-7,3 (m, 3H), 7,4-8,4 (m, 3H), 8,5, 8,9 (шир. 2s, 1H).

Приклад 28

6-{3-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-іл]-2-гідрокси-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержання сполук-попередників

4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-карбонітрил

6,76г (2-хлор-5-фторфеніл)ацетонітрилу і 5,7мл 2,2-дихлордіетилового ефіру розчиняють у 100мл диметилформаміду і протягом 2,5 год. змішують при охолодженні льодом з 3,7г гідриду натрію (60%-ного). Після 3-годинного витримання при 0°C і 16-годинного витримання при кімнатній температурі змішують із сумішшю води з льодом і етилацетатом, підкисляють 1М соляною кислотою і етилацетатну фазу промивають водою, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують. Після хроматографії на



силікагелі одержують 6,2г 4-(2-хлор-5-фторфеніл)-4-піранілкарбонітрилу.

$t_{пл}$  91-93°C.

4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-карбальдегід

Аналогічно до методу, описаному для 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-метилпропіонового альдегіду, одержують 4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-карбальдегід у вигляді безбарвного масла

$t_{кип}$  145°C при 0,04гПа.

3-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-іл]-2-оксопропіонова кислота

Аналогічно до методу, описаному для 4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-оксвалеріанової кислоти, одержують 3-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-іл]-2-оксопропіонову кислоту.

$t_{пл}$  158°C.

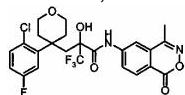
6-{3-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-іл]-2-оксопропіоніламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Аналогічно до методу, описаному для 6-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону, синтезують 6-{3-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-іл]-2-оксопропіоніламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

$t_{пл}$  206-208°C.

Одержання кінцевої сполуки

6-{3-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-іл]-2-гідрокси-2-трифторметилпропіоніламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Аналогічно до методу, описаному для 6-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріоламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону, синтезують 6-{3-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-іл]-2-гідрокси-2-трифторметилпропіоніламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

$t_{пл}$  224-226°C.

Розділення енантіомерів, отриманих у прикладі 28

Суміш енантіомерів, отриману в прикладі 28, розділяють шляхом хроматографії на хіральному носії (CHIRALPAK AD<sup>®</sup>, фірма DAICEL) з використанням гексану/етанолу (в об'ємному співвідношенні 9:1). Таким шляхом з 300мг рацемату одержують:

(-)-6-{3-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-іл]-2-гідрокси-2-трифторметилпропіоніламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он як першу фракцію: 129мг [ $t_{пл}$  181-183°C;  $\alpha_D = -83,2^\circ$  ( $c=0,5$  у тетрагідрофурані)] і

(+)-6-{3-[4-(2-хлор-5-фторфеніл)тетрагідропіран-4-іл]-2-гідрокси-2-трифторметилпропіоніламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он як другу фракцію: 129мг [ $t_{пл}$  181-183°C].

Приклад 29

У досліді із зв'язування з глюкокортикоїдним рецептором (ГР) з використанням препаратів ци-

тозоль з клітин Sf9, інфікованих рекомбінантними бакуловірусами, які кодують ГР, а також з використанням 10нМ [<sup>3</sup>H]-дексаметазону як контрольної речовини [див. Lefebvre і ін., J. Steroid. Biochem. 33 (1989), стор.557-563] афінність, яка виявляється сполуками формули 1, по відношенню до ГР оцінюється як від високої до дуже високої (див. таблицю 9).

Таблиця 9

Дослід із зв'язування з ГР

Сполука	IC <sub>50</sub> [моль/л]
Приклад 38	<3,0×10 <sup>-10</sup>
Приклад 16, сполука 26	1,6×10 <sup>-8</sup>
Приклад 16, сполука 33	1,1×10 <sup>-9</sup>
Приклад 3, сполука 9	<3,0×10 <sup>-10</sup>
Приклад 16, сполука 16	6,2×10 <sup>-10</sup>
Приклад 16, сполука 13	<3,0×10 <sup>-10</sup>
Дексаметазон	2,8×10 <sup>-8</sup>
Преднізолон	4,0×10 <sup>-8</sup>

Приклад 30

Здатність запропонованих у винаході сполук пригнічувати запалення визначають за інгібуванням секреції цитокіну IL-8 у досліді на клітинах. Запропоновані у винаході сполуки загальної формули I інгібують ініційовану ліпополісахаридом (ЛПС) секрецію цитокіну IL-8 у людських моноцитах лінії THP-1. Концентрацію цитокінів визначали в супернатанті за допомогою комерційно доступного набору для ELISA-аналізу. При цьому здатність інгібувати запалення, що виявляється сполуками формули 1, і ефективність оцінюється як від високої до дуже високої (див. таблицю 10).

Таблиця 10

Показники для IL-8

Сполуки	Інгібування секреції IL-8, IC <sub>50</sub> [моль/л]	Інгібування секреції IL-8, ефективність [%]
Приклад 38	8,6×10 <sup>-8</sup>	56
Приклад 16, сполука 26	4,3×10 <sup>-9</sup>	77
Приклад 16, сполука 33	3,0×10 <sup>-8</sup>	45
Приклад 3, сполука 9	6,5×10 <sup>-8</sup>	51
Приклад 16, сполука 16	1,0×10 <sup>-8</sup>	80
Приклад 16, сполука 13	9,6×10 <sup>-9</sup>	58
Преднізолон	2,4×10 <sup>-6</sup>	95

Приклад 31

Протизапальну дію сполук загальної формули I досліджували в досліді на тваринах, індукуючи в щурів і мишей запалення за допомогою кротонного масла [J. Exp. Med. 182 (1995), стор.99-108]. З цією метою кротонне масло у вигляді етанольного розчину локально наносили на вуха тварин. Тестовані сполуки вводили системно за дві години до обробки кротонним маслом. Через 16-24год вимірювали вагу вух, що служило показником запального набряку. У цьому досліді сполуки формули I виявляють порівнянну з контрольною речовиною (преднізолоном), а в деяких випадках і більш високу інгібувальну дію на індуковане кротонним маслом запалення (див. таблицю 11).

Таблиця 11

Інгібування утворення набряку

Сполука	Інгібування набряку [%] при введенні в дозі 3 мг/кг	Інгібування набряку [%] при введенні в дозі 30 мг/кг
Приклад 38	58	101
Приклад 16, сполука 26	11	81
Приклад 16, сполука 33	77	86
Приклад 3, сполука 9	50	92
Приклад 16, сполука 16	54	78
Приклад 16, сполука 13	47	106
Преднізолон	35	84

## Приклад 32

Як параметр, який характеризує побічні дії, які є наслідком індукованого стероїдами катаболічного метаболізму, фотометрично визначали активність ферменту тирозинамінотрансферази (ТАТ) з гомогенатів печінки. Подібна активність є досить наочним показником небажаних метаболічних впливів, які виявляють глюкокортикоїди. Для визначення ступеня індукції ТАТ тварин умертвляли через 8 год. після введення 1М тестованих речо-

вин, після чого у тварин видаляли печінку і визначали ТАТ-активність у гомогенаті. У цьому досліді сполуки загальної формули I при їх застосуванні в дозах, у яких вони виявляють протизапальну дію, не індукують зовсім або індукують лише в меншому у порівнянні зі стероїдами ступені тирозинамінотрансферазу (таблиця 12).

Таблиця 12

Індукція тирозинамінотрансферазної активності

Сполука	Коефіцієнт індукції* ТАТ при введенні в дозі 3мг/кг	Коефіцієнт індукції ТАТ при введенні в дозі 30мг/кг
Приклад 38	1,2	6,0
Приклад 16, сполука 26	1,4	3,7
Приклад 16, сполука 16	1,3	2,0
Преднізолон	2,6	8,0

\* Примітка: коефіцієнт індукції відображає відповідно кратне збільшення ферментативної активності тирозинамінотрансферази в оброблених тварин у порівнянні з необробленими тваринами.