



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94603** (13) **C2**

(51) МПК (2011.01)

**C07D 215/38** (2006.01)**C07D 239/74** (2006.01)**C07D 215/22** (2006.01)**C07D 237/32** (2006.01)**C07D 311/76** (2006.01)**C07D 217/24** (2006.01)**A61K 31/47** (2006.01)**A61K 31/502** (2006.01)**A61K 31/517** (2006.01)**A61P 29/00****C07D 209/34** (2006.01)**C07D 215/60** (2006.01)**C07D 231/56** (2006.01)**C07D 265/02** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

### ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ПОХІДНІ ТЕТРАГІДРОНАФТАЛІНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ**

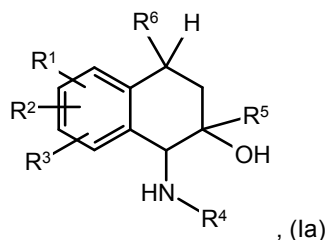
1

2

**(21)** а200811918**(22)** 15.03.2007**(24)** 25.05.2011**(86)** PCT/EP2007/002432, 15.03.2007**(31)** EP06090031.3**(32)** 15.03.2006**(33)** EP**(46)** 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.**(72)** БЕРГЕР МАРКУС, DE, РЕВІНКЕЛЬ ХАРТМУТ, DE, ШЬОККЕ ХАЙКЕ, DE, БОЙЄРЛЕ ШТЕФАН, DE, ШМЕЕС НОРБЕРТ, DE**(73)** БАЙЄР ШЕРІНГ ФАРМА АКЦІОНГЕЗЕЛЬ-ШАФТ, DE**(56)** WO 2005034939 A, 21.04.2005

EVANS D A ET AL: "C2-Symmetric Copper(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Catalytic Enantioselective Carbonyl-Ene Reactions with Glyoxylate and Pyruvate Esters" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 122, 2000, Seiten 7936-7943

WO 2006100100 A, 28.09.2006

**(57)** 1. Сполука загальної формули (Ia)

в якій

I) залишки  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  незалежно один від іншого вибрані з -OH, O-CH<sub>3</sub>, Cl, F, H,II) залишок  $R^4$  вибраний з

2-метилхінолін-5-ілу,

2-метилхіназолін-5-ілу,

2-етилхіназолін-5-ілу,

7-фтор-2-метилхіназолін-5-ілу,

8-фтор-2-метилхіназолін-5-ілу,

7,8-дифтор-2-метилхіназолін-5-ілу,

хінолін-2(1H)он-5-ілу,

7-фторхінолін-2(1H)он-5-ілу,

8-фторхінолін-2(1H)он-5-ілу,

ізохромен-1-он-5-ілу,

2-метилфалазин-1-он-5-ілу,

ізохінолін-2(1H)он-5-ілу,

III) залишок  $R^5$  означає -CF<sub>3</sub>, іIV) залишок  $R^6$  вибраний з -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> або -CH=CH<sub>2</sub>,

а також її стереоізомери або солі з фізіологічно сумісними аніонами, яка відрізняється тим, що

(13) **C2**(11) **94603**(19) **UA**

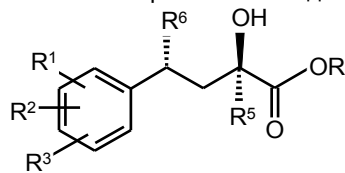






5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-фтор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он,  
 5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-фтор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фтор-1Н-хінолін-2-он,  
 5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-бром-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-1Н-хінолін-2-он,  
 5-[[[(1S,2R,4R)-7-бром-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он,  
 5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-бром-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фтор-1Н-хінолін-2-он,  
 5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-фтор-2,7-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-1Н-хінолін-2-он,  
 (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-1,6-дигідрокси-5-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іламіно)-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил,  
 (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-1,6-дигідрокси-5-(8-фтор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іламіно)-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил,  
 (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-1,6-дигідрокси-5-[(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил,  
 (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-1,6-дигідрокси-8-метил-5-[(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-4-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил,  
 (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-5-[(8-фтор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)аміно]-1,6-дигідрокси-8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил,  
 5-[[[(5S,6R,8R)-8-етил-1,6-дигідрокси-3-фтор-5-[(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил,  
 (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-1,6-дигідрокси-3-фтор-5-[(8-фтор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил,  
 5-[[[(1S,2R,4S)-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он,  
 5-[[[(1S,2R,4R)-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он,  
 5-[[[(1S,2R,4S)-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фтор-1Н-хінолін-2-он,  
 5-[[[(1S,2R,4R)-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фтор-1Н-хінолін-2-он,  
 5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-6-фтор-1Н-хінолін-2-он,

5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-7-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-1Н-хінолін-2-он,  
 5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-7-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он,  
 5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-7-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фтор-1Н-хінолін-2-он,  
 5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-7-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-2Н-хінолін-1-он,  
 (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-2-фтор-3-метил-5-[2-метилхіназолін-5-іламіно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол,  
 (5S,6R,8R)-8-етил-2,3-дифтор-5-[(2-метил-1-оксихінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол,  
 5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-2,5-дигідрокси-6,7-диметил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-1Н-хінолін-2-он,  
 5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-2,5-дигідрокси-6,7-диметил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фтор-1Н-хінолін-2-он,  
 5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-2,5-дигідрокси-6,7-диметил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-2Н-хінолін-1-он,  
 5-[[[(5S,6R,8R)-2-хлор-8-етил-1,6-дигідрокси-3-фтор-2-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-5-іл]аміно]хінолін-2(1Н)он,  
 5-[[[(5S,6R,8R)-3-хлор-8-етил-1,6-дигідрокси-2-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-5-іл]аміно]-7-фторхінолін-2(1Н)он,  
 (5S,6R,8R)-2,3-дихлор-8-етил-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол,  
 (5S,6R,8R)-2-хлор-8-етил-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол  
 або  
 (5S,6R,8R)-3-хлор-8-етил-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол.  
 4. Застосування сполук за одним з пунктів 1-3 для одержання лікарських засобів.  
 5. Застосування сполук за одним з пунктів 1-3 для одержання лікарських засобів для лікування запальних захворювань.  
 6. Енантімерно чисті складні ефіри формули (VII)



, (VII)  
 причому R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> мають значення, наведені в пункті 1, і R означає етильний залишок.

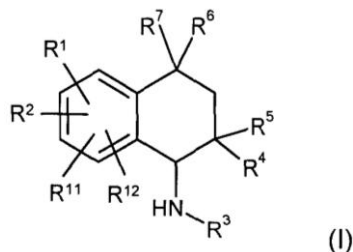
Дана патентна заявка заявляє пріоритет європейської патентної заявки EP06090031.3 (Дата

подання: 15,3,2006), крім того, вона претендує на всі переваги дати подання заявки на патент США

60/784,441 (Дата подання: 22,3,2006, попередня заявка США).

Винахід відноситься до похідних тетрагідронафталіну, способу їх одержання та їх застосування як інгібіторів запалення.

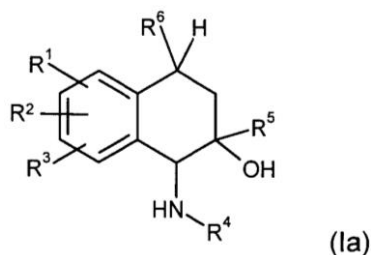
З рівня техніки (WO 2005/034939) відомі циклічні інгібітори запалення загальної формули I



причому ці сполуки в ході експерименту проявляють активні дисоціації між протизапальними і небажаними метаболічними діями. До того ж ці сполуки мають покращену вибірковість в порівнянні з іншими стероїдними рецепторами.

Несподівано було виявлено, що сполуки формул (Ia) є особливо дисоційованими, приймаючи до уваги побічні дії, які *in vitro* можна виміряти у вигляді ТАТ індукції.

Тому, даний винахід відноситься до стереоізомерів загальної формули (Ia),



в якій

$R^1$  і  $R^2$  незалежно один від іншого означають атом водню, гідроксигрупу, атом галогену, при необхідності заміщену ( $C_1$ - $C_{10}$ )-алкільну групу, при необхідності заміщену ( $C_1$ - $C_{10}$ )-алкоксигрупу, ( $C_1$ - $C_{10}$ )-алкілтіогрупу, ( $C_1$ - $C_5$ )-перфторалкільну групу, ціаногрупу, нітрогрупу, або  $R^1$  і  $R^2$  разом групу, вибрану з груп  $-O-(CH_2)_n-O-$ ,  $-O-(CH_2)_n-CH_2-$ ,  $-O-CH=CH-$ ,  $-(CH_2)_{n+2}-$ ,  $-NH-(CH_2)_{n+1}-$ ,  $-N(C_1-C_3\text{-алкіл})-(CH_2)_{n+1}-$ ,  $-NH-N=CH-$ , причому  $n=1$  або  $2$  і кінцеві атоми кисню і/або атоми вуглецю і/або атоми азоту зв'язані з безпосередньо суміжними кільцевими атомами вуглецю, або  $NR^8R^9$ , причому  $R^8$  і  $R^9$  незалежно один від іншого можуть бути воднем,  $C_1$ - $C_5$ -алкілом або (CO)- $C_1$ - $C_5$ -алкілом,

$R^3$  атом водню, гідроксигрупу, атом галогену, ціаногрупу, при необхідності заміщену ( $C_1$ - $C_{10}$ )-алкільну групу, ( $C_1$ - $C_{10}$ )-алкоксигрупу, ( $C_1$ - $C_{10}$ )-алкілтіогрупу, ( $C_1$ - $C_5$ )-перфторалкільну групу,

$R^4$   $C_1$ - $C_{10}$ -алкільну групу, при необхідності заміщену за допомогою 1-3 гідроксигруп, атомів галогену, 1-3 ( $C_1$ - $C_5$ )-алкоксигруп, при необхідності заміщену ( $C_3$ - $C_7$ )-циклоалкільну групу, при необхідності заміщену гетероциклільну, при необхідності

заміщену арильну групу, моно- або біциклічну гетероарильну групу при необхідності незалежно один від іншого заміщену за допомогою однієї або декількох груп, вибраних з ( $C_1$ - $C_5$ )-алкільних груп (які при необхідності можуть бути заміщені 1-3 гідрокси або 1-3 COOR<sup>13</sup>-групами), ( $C_1$ - $C_5$ )-алкоксигруп, атомів галогену, гідроксигруп, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-груп, ексометиленгруп, кисню, яка при необхідності містить 1-4 атоми азоту і/або 1-2 атоми кисню і/або 1-2 атоми сірки і/або 1-2 кетогрупи, причому ця група в будь-якому положенні може бути зв'язана з аміном системи тетрагідронафталіну і при необхідності в одному або декількох місцях може бути гідрованою,

$R^5$  ( $C_1$ - $C_{10}$ )-алкільну групу або при необхідності частково або повністю фторовану ( $C_1$ - $C_{10}$ )-алкільну групу, ( $C_3$ - $C_7$ )-циклоалкільну групу, ( $C_2$ - $C_8$ )-алкіл( $C_3$ - $C_7$ )-циклоалкільну групу, ( $C_2$ - $C_8$ )-алкеніл( $C_3$ - $C_7$ )-циклоалкільну групу, гетероциклільну групу, ( $C_1$ - $C_8$ )-алкілгетероциклільну групу, ( $C_2$ - $C_8$ )-алкенілгетероциклільну групу, арильну групу, ( $C_1$ - $C_8$ )-алкіларильну групу, ( $C_2$ - $C_8$ )-алкеніларильну групу, ( $C_2$ - $C_8$ )-алкініларильну групу, при необхідності заміщені за допомогою 1-2 кетогруп, 1-2 ( $C_1$ - $C_5$ )-алкільних груп, 1-2 ( $C_1$ - $C_5$ )-алкоксигруп, 1-3 атомів галогену, 1-2 ексометиленгруп, 1-3 атоми азоту і/або 1-2 атоми кисню і/або 1-2 атоми сірки, що містять моно- або біциклічну гетероарильну групу, ( $C_1$ - $C_8$ )-алкілгетероарильну групу або ( $C_2$ - $C_8$ )-алкенілгетероарильну групу, ( $C_2$ - $C_8$ )-алкінілгетероарильну групу, причому ці групи в будь-якому положенні можуть бути зв'язані з тетрагідронафталіновою системою і при необхідності в одному або декількох місцях можуть бути гідрованими,

$R^6$  метильну, етильну, пропільну, ізопропільну групу або етиленову групу

і їх солі з фізіологічно сумісними аніонами, за винятком 6-фтор-1-[(2-метилхінолін-5-іл)аміно]-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2,5-діолу.

Відома з рівня техніки (WO 2005/034939, приклад 279) сполука (6-фтор-1-[(2-метилхінолін-5-іл)аміно]-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2,5-діол) категорично виключена з області захисту даної патентної заявки.

Особливим об'єктом винаходу є стереоізомери загальної формули 1a, які у ароматичного кільця тетрагідронафталінової системи мають як замісники  $R^1$  і  $R^2$ , які незалежно один від іншого вибрані з групи  $C_1$ - $C_5$ -алкіл,  $C_1$ - $C_5$ -алкокси, COOR<sup>13</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,  $C_1$ - $C_5$ -перфторалкіл, галоген, гідрокси, ціано, нітро, і незалежно від них мають як замісники  $R^3$ , які вибрані з групи атоми водню, гідроксигрупи, атоми галогену, ціаногрупи, при необхідності заміщеної ( $C_1$ - $C_3$ )-алкільної групи, ( $C_1$ - $C_3$ )-алкоксигрупи, ( $C_1$ - $C_3$ )-алкілтіогрупи, ( $C_1$ - $C_3$ )-перфторалкільної групи.

Залишок  $R^4$  аміном прив'язаний до тетрагідронафталінової системи. Якщо залишок  $R^4$  має декілька положень, які можливі хімічно, щоб бути прив'язаним до кільцевої системи, тоді даний винахід охоплює всі ці варіанти.

Залишок  $R^4$  також включений в даний винахід, якщо він в одному або декількох місцях є гідрованим.

Як замісники моно- або біциклічних гетероарильних груп (гетероциклічні групи)  $R^4$ , як вони були визначені вище, розташованих в хімічно прийнятних положеннях, придатні, наприклад, гідрокси, атоми галогену, особливо фтор і хлор,  $(C_1-C_5)$ -алкільні групи (які самі при необхідності можуть бути заміщені за допомогою гідроксигруп,  $(C_1-C_5)$ -алкоксигруп або  $COOR^{13}$ -груп, причому  $R^{13}$  означає водень або  $(C_1-C_5)$ -алкіл), особливо метил,  $(C_2-C_5)$ -алкенільні групи, повністю або частково фторовані  $(C_1-C_5)$ -алкільні групи, особливо  $CF_3$ ,  $CFH_2$ , або  $C_2F_5$ ,  $(C_1-C_5)$ -алкоксигрупи, особливо метокси і етокси,  $NR^8R^9$ -групи, особливо  $NH_2$ ,  $N(CH_3)_2$  або  $NH(CH_3)$ , ціаногрупи. а також кетогрупи, які утворюються з атомом вуглецю циклу гетероарильної групи і кисень, який з наявним при необхідності атомом азоту кільця утворює N-оксид. Звідси впливає як переважна група замісників до гетероциклічної групи для залишку  $R^4$  як він визначений в пункті 1 і у всіх інших пунктах формули винаходу, група, що складається з фтору, хлору, OH,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CFH_2$ , або  $C_2F_5$ ,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ ,  $NH_2$ ,  $N(CH_3)_2$  і  $NH(CH_3)$ , ціано, кето, кисню.

Залишок  $R^5$  безпосередньо прив'язаний до тетрагідронафталінової системи. Якщо залишок  $R^5$  має декілька положень, які є хімічно можливими для приєднання до кільцевої системи, то в такому випадку даний винахід охоплює всі ці варіанти.

Тому, іншим об'єктом винаходу є стереоізомери загальної формули I в якій  $R^5$  означає  $(C_1-C_5)$ -алкільну групу або при необхідності частково або повністю фторовану  $(C_1-C_5)$ -алкільну групу,  $(C_3-C_7)$ циклоалкільну групу,  $(C_1-C_8)$ алкіл $(C_3-C_7)$ циклоалкільну групу,  $(C_2-C_8)$ алкеніл $(C_3-C_7)$ циклоалкільну групу, гетероциклільну групу,  $(C_1-C_8)$ алкілгетероциклільну групу,  $(C_2-C_8)$ алкенілгетероциклільну групу, арильну групу,  $(C_1-C_8)$ алкіларильну групу,  $(C_2-C_8)$ алкеніларильну групу.

Далі об'єктом винаходу є стереоізомери загальної формули I, в якій  $R^5$  означає арильну групу,  $(C_1-C_8)$ алкіларильну групу,  $(C_2-C_8)$ алкеніларильну групу,  $(C_3-C_7)$ циклоалкільну групу,  $(C_1-C_8)$ алкіл $(C_3-C_7)$ циклоалкільну групу,  $(C_2-C_8)$ алкеніл $(C_3-C_7)$ циклоалкільну групу.

Іншим об'єктом винаходу є стереоізомери загальної формули I в яких  $R^5$  являє собою  $(C_1-C_{10})$ -алкільну групу або при необхідності частково або повністю фторовану  $(C_1-C_{10})$ -алкільну групу, переважно  $(C_1-C_5)$ -алкільну групу або при необхідності частково або повністю фторовану  $(C_1-C_5)$ -алкільну групу, особливо переважно являє  $(C_1-C_3)$ -алкільну групу або при необхідності частково або повністю фторовану  $(C_1-C_3)$ -алкільну групу, особливо при необхідності являє частково або повністю фторовану  $(C_1-C_3)$ -алкільну групу, зовсім особливо  $CF_3$  або  $C_2F_5$ .

Значним аспектом винаходу є ті стереоізомери відповідно до загальної формули Ia, причому

I) залишки  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  незалежно один від іншого вибрані з -OH,  $C_1-C_4$ -алкокси, галогену, H,

II) залишок  $R^4$  вибраний з хінолінової, хіназолинової або фталазинової групи, яка від нуля до двох разів заміщена метилом або етилом, а також від нуля до двох разів заміщена фтором

III) залишок  $R^5$  означає при необхідності частково або повністю фторовану  $C_1-C_3$ -алкільну групу і

IV) залишок  $R^6$  вибраний з  $-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_3$ ,  $-(CH_2)_2-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$  або  $-CH=CH_2$ .

Особливо значним аспектом винаходу є ті стереоізомери відповідно до загальної формули Ia, в яких

I) залишки  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  незалежно один від іншого вибрані з -OH,  $O-CH_3$ , Cl, F, H,

II) залишок  $R^4$  вибраний з

2-метилхінолін-5-іл

2-метилхіназолін-5-іл

2-етилхіназолін-5-іл

7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл,

8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл,

7,8-дифтор-2-метилхіназолін-5-іл,

хінолін-2(1H)-он-5-іл,

7-фторхінолін-2(1H)-он-5-іл,

8-фторхінолін-2(1H)-он-5-іл,

ізохромен-1-он-5-іл

2-метил-фталазин-1-он-5-іл

ізохінолін-2(1H)-он-5-іл,

III) залишок  $R^5$  означає  $-CF_3$

і

IV) залишок  $R^6$  вибраний з  $-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_3$ ,  $-(CH_2)_2-CH_3$ , або  $-CH=CH_2$ .

Виключно важливим аспектом винаходу є ті стереоізомери відповідно до загальної формули Ia, причому енантіомерні сполуки знаходяться в  $1\alpha$ ,  $2\alpha$ ,  $4\beta$ -конфігурації до основної речовини  $1,2,3,4$ -тетрагідронафталін-2-олу.

Виходячи з правил номенклатури ІЮПАК при заміщенні  $1,6$ -дигідрокси тетрагідронафталіну це відповідає  $5\alpha$ ,  $6\alpha$ ,  $8\beta$ -конфігурації основної речовини  $5,6,7,8$ -тетрагідронафталін- $1,6$ -діолу (див. приклади).

Особливо переважну підгрупу, як вона була розкрита для даного винаходу, являють ті залишки і всі їх підлеглі комбінації, які підтверджені прикладами.

Визначення:

Поняття атом галогену або галоген означає атом фтору, хлору, бром або йоду. Переважні атом фтору, хлору або бром.

$C_1-C_{10}$ - або  $C_1-C_5$ -алкільні групи  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  і  $R^{13}$  можуть бути з прямим ланцюгом або розгалуженими і наприклад, означають метильну, етильну, n-пропильну, ізо-пропильну, n-бутил, ізо-бутил, трет.-бутильну або n-пентильну, 2,2-диметилпропильну, 2-метилбутильну або 3-метилбутильну групу, а також гексильну, гептильну, нонильну, децильну групу і їх довільно розгалужені похідні. Переважною є метильна або етильна група.

Наведені вище алкільні групи при необхідності можуть бути заміщені 1-5 групами незалежно один від іншого вибраними з гідрокси, ціано, нітро,  $COOR^{13}$ ,  $C_1-C_5$ -алкоксигруп, галогену,  $NR^8R^9$ , частково або повністю фторованої  $C_1-C_3$ -алкільної групи; одну підгрупу являють собою замісники 1-3 атомів галогену і/або 1-3 гідрокси- і/або 1-3 ціано- і/або 1-3- $COOR^{13}$ -групи. Переважною підгрупу являють атом фтору, гідрокси- метокси- і/або ціаногрупи.

Алкильні групи при необхідності можуть бути заміщені тільки 1-3 гідрокси-і/або 1-3- COOR<sup>13</sup> групами. В такому випадку переважні гідроксигрупи.

Для частково або повністю фторованої C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільної групи придатні, наприклад, наступні частково або повністю фторовані групи: фторметил, дифторметил, трифторметил, фторетил, 1,1-дифторетил, 1,2-дифторетил, 1,1,1-трифторетил, тетрафторетил, пентафторетил. З них переважні трифторметильна або пентафторетильна група, причому повністю фторованою групою, також називається перфторалкільна група.

Реагенти, які при необхідності використовуються під час синтезу, є в продажі або опубліковані синтези відповідних реагентів відносяться до рівня техніки або можуть застосовуватися аналогічно до опублікованих синтезів.

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>- або C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкоксигрупи можуть бути з прямим ланцюгом або розгалуженими і наприклад, означають метокси-, етокси-, n-пропокси-, ізопропокси-, n-бутокси-, ізо-бутокси, трет.-бутокси- або n-пентокси-, 2,2-диметилпропокси-, 2-метилбутокси- або 3-метилбутоксигрупу. Переважні C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкоксигрупи. Особливо переважною є метокси- або етоксигрупа.

Наведені вище алкоксигрупи при необхідності можуть бути заміщені 1-3 групами, вибраними з галогену, особливо фтору, хлору, гідрокси і ціано.

C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкілтіогрупи можуть бути з прямим ланцюгом або розгалуженими і, наприклад, означають метилтіо-, етилтіо-, n-пропілтіо-, ізо-пропілтіо-, n-бутилтіо-, ізо-бутилтіо-, трет.-бутилтіо- або n-пентилтіо-, 2,2-диметилпропілтіо-, 2-метилбутилтіо- або 3-метилбутилтіогрупу. Переважною є метилтіо- або етилтіогрупа.

Замісник NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> означає, наприклад, NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, NH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, NH(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, NH(C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>), N(C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, NH(CO)CH<sub>3</sub>, NH(CO)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH(CO)C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, NH(CO)C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, NH(CO)C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>.

Циклоалкільна група означає при необхідності заміщену за допомогою однієї або декількох груп вибраних з гідроксигруп, атомів галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-алкільних груп, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-алкоксигруп, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-груп, COOR<sup>13</sup>-груп, CHO, ціано насичену циклічну групу з від 3 до 7 циклічними атомами вуглецю, такими як, наприклад, циклопропіл, метилциклопропіл, циклобутил, метилциклобутил, циклопентил, метилциклопентил, циклогексил, метилциклогексил, циклогептил, метилциклогептил.

Під (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-алкіл(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкільною групою R<sup>5</sup> слід розуміти циклоалкільну групу, яка за допомогою нерозгалуженої або розгалуженої (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-алкільної одиниці з'єднана з циклічною системою.

Під (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-алкеніл(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-циклоалкільною групою R<sup>5</sup> слід розуміти циклоалкільну групу, яка за допомогою нерозгалуженої або розгалуженої (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-алкенільної одиниці з'єднана з циклічною системою.

Гетероциклічна група є не ароматичною і може, наприклад, представляти собою піролідін, імідазолідін, піразолідін, піперидін. Пергідрохінолін і пергідрізохінолін також відносяться до охоплюваних гетероциклічних груп. Як замісники для гетероциклічних і гетероарильних груп при-

датні, наприклад, замісники з групи при необхідності заміщеної C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкільної групи, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкокси-, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-, галоген, ціано-, COOR<sup>13</sup>-, CHO-. Замісники при необхідності можуть також бути прив'язані до атому азоту; тоді N-оксиди також включені у визначення.

Арильні групи в змісті винаходу являють собою ароматичні або частково ароматичні карбоциклічні групи з від 6 до 14 атомами вуглецю, що мають один цикл, як наприклад феніл або фенілен або декілька конденсованих циклів, як наприклад нафтил або антраніл. Як приклад слід назвати феніл, нафтил, тетралініл, антраніл, індаліл і інденіл. Арильні групи можуть в кожному придатному місці, що веде до стабільного ізомеру, бути заміщені одним або декількома залишками з групи гідрокси, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкокси, ціано, CF<sub>3</sub>, нітро, при необхідності заміщених 1-3 гідрокси групами, або COOR<sup>13</sup>-групами. Переважні необов'язково заміщені фенільні групи і нафтильні групи.

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-алкіларильна група являє собою арильну групу, як вже описану вище, яка за допомогою нерозгалуженої або розгалуженої (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-алкільної одиниці з'єднана з циклічною системою.

(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-алкеніларильна група являє собою арильну групу, як вже описану вище, яка за допомогою нерозгалуженої або розгалуженої (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-алкенільної одиниці з'єднана з циклічною системою.

(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-алкініларильна група являє собою арильну групу, як вже описану вище, яка за допомогою нерозгалуженої або розгалуженої (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-алкінільної одиниці з'єднана з циклічною системою.

Моно- або біциклічна гетероарильна група при необхідності може бути заміщеною за допомогою одного або декількох замісників вибраних з ексометилену, галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкільної групи, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкоксигрупи необов'язково заміщених 1-3 гідрокси групами або 1-3-COOR<sup>13</sup>-групами. Замісники при необхідності можуть також бути безпосередньо прив'язаними до гетероатому. N-оксиди також включені в даний винахід.

Моно- або біциклічна гетероарильна група при необхідності може містити 0-9 груп з груп атомів азоту, атомів кисню, атомів сірки або кетогруп, з чого можуть міститися максимально 4 атоми азоту, максимально 2 атоми кисню, максимально 2 атоми сірки і максимально 2 кетогрупи. Можлива кожна субкомбінація цієї групи. Гетероарильна група може бути гідрованою в одному або декількох місцях.

Моноциклічні гетероарильні групи можуть представляти собою, наприклад, піридин, піразин, піримідин, піридазин, триазин, азаїндолизин, 2H- і 4H-піран, 2H- і 4H-тиопіран, фуран, тіофен, 1H- і 4H-піразол, 1H- і 2H-пірол, оксазол, тіазол, фуразан, 1H- і 4H-імідазол, ізоксазол, ізотіазол, оксадіазол, тіазол, тетразол, тіадіазол.

Бициклічні гетероарильні групи можуть представляти собою, наприклад, фталідил-, тиофталідил-, індоліл-, ізоіндоліл-, дигідроіндоліл-, дигідроізоіндоліл-, індазоліл-, бензотіазоліл-, індолоніл-, дигідроіндолоніл-, ізоіндолоніл-, дигідроізоіндолоніл-, бензофураніл-, бензімідазоліл-, дигідроізохі-



нолініл-, дигідрохінолініл-, бензоксазиноніл-, фта-  
лазиноніл-, дигідрофталазиноніл- хінолініл-, ізохі-  
нолініл-, хінолоніл-, ізохінолоніл-, хіназолініл-, хі-  
ноксалиніл-, ціннолініл-, фталазиніл-,  
дигідрофталазиніл-, 1,7- або 1,8-нафтгіридиніл-,  
кумариніл-, ізокумариніл-, індолізиніл-, ізобензо-  
фураніл-, азаіндоліл-, азаізоіндоліл-, фуранопіри-  
дил-, фуранопіримідиніл-, фуранопіразиніл-, фу-  
ранопиридазиніл-, дигідробензофураніл-,  
дигідрофуранопіридил-, дигідрофуранопіриміди-  
ніл-, дигідрофуранопіразиніл-, дигідрофуранопіри-  
дазиніл-, дигідробензофураніл-, хроменіл-, ізохро-  
меніл-, хроменоніл- або ізохроменоніл групами.

Якщо гетероарильні групи частково або повні-  
стю гідровані, то до даного винаходу відносяться  
стереоізомери формули Ia, в якій  $R^3$  означає тет-  
рагідропіраніл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, піперидил,  
тетрагідропіридил, дигідропіридил, 1Н-піридин-2-  
оніл, 1Н-піридин-4-оніл, 4-амінопіридил, 1Н-  
піридин-4-іліденамініл, хроманіл, ізохроманіл, тіо-  
хроманіл, декагідрохінолініл, тетрагідрохінолініл,  
дигідрохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідро-1Н-хінолін-4-  
оніл, декагідроізохінолініл, тетрагідроізохінолініл,  
дигідроізохінолініл, 3,4-дигідро-2Н-  
бенз[1,4]оксазиніл, 1,2-дигідро[1,3]бензоксазин-4-  
оніл, 3,4-дигідробенз[1,4]оксазин-4-оніл, 3,4-  
дигідро-2Н-бензо[1,4]тіазиніл, 4Н-  
бензо[1,4]тіазиніл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноксалиніл,  
1Н-циннолін-4-оніл, 3Н-хіназолін-4-оніл, 1Н-  
хіназолін-4-оніл, 3,4-дигідро-1Н-хіноксалин-2-оніл,  
2,3-1,2,3,4-тетрагідро[1,5]нафтгіридиніл, дигідро-  
1Н-[1,5]нафтгіридил, 1Н-[1,5]нафтгірид-4-оніл,  
5,6,7,8-тетрагідро-1Н-нафтгіридин-4-оніл, 1,2-  
дигідропиридо[3,2-d][1,3]оксазин-4-оніл, октагідро-  
1Н-індоліл, 2,3-дигідро-1Н-індоліл, октагідро-2Н-  
ізоіндоліл, 1,3-дигідро-2Н-ізоіндоліл, 1,2-  
дигідроіндазоліл, 1Н-піроло[2,3-b]піридил, 2,3-  
дигідро-1Н-піроло[2,3-b]піридил, 2,2-дигідро-1Н-  
піроло[2,3-b]піридин-3-оніл.

( $C_1$ - $C_8$ )алкілгетероарильна група являє собою  
гетероарильну групу, як вже описану вище, яка за  
допомогою нерозгалуженої або розгалуженої ( $C_1$ -  
 $C_8$ )-алкільної одиниці з'єднана з циклічною систе-  
мою.

( $C_2$ - $C_8$ )алкенілгетероарильна група являє со-  
бою гетероарильну групу, як вже описану вище,  
яка за допомогою нерозгалуженої або розгалуже-  
ної ( $C_2$ - $C_8$ )-алкенільної одиниці з'єднана з цикліч-  
ною системою.

( $C_2$ - $C_8$ )алкілгетероарильна група являє со-  
бою гетероарильну групу, як вже описану вище,  
яка за допомогою нерозгалуженої або розгалуже-  
ної ( $C_2$ - $C_8$ )-алкільної одиниці з'єднана з цикліч-  
ною системою.

( $C_1$ - $C_8$ )алкілгетероциклільна група являє со-  
бою гетероциклільну групу, як вже описану вище,  
яка за допомогою нерозгалуженої або розгалуже-  
ної ( $C_1$ - $C_8$ )-алкільної одиниці з'єднана з циклічною  
системою.

( $C_2$ - $C_8$ )алкенілгетероциклільна група являє со-  
бою гетероциклільну групу, як вже описану вище,  
яка за допомогою нерозгалуженої або розгалуже-  
ної ( $C_2$ - $C_8$ )-алкенільної одиниці з'єднана з цикліч-  
ною системою.

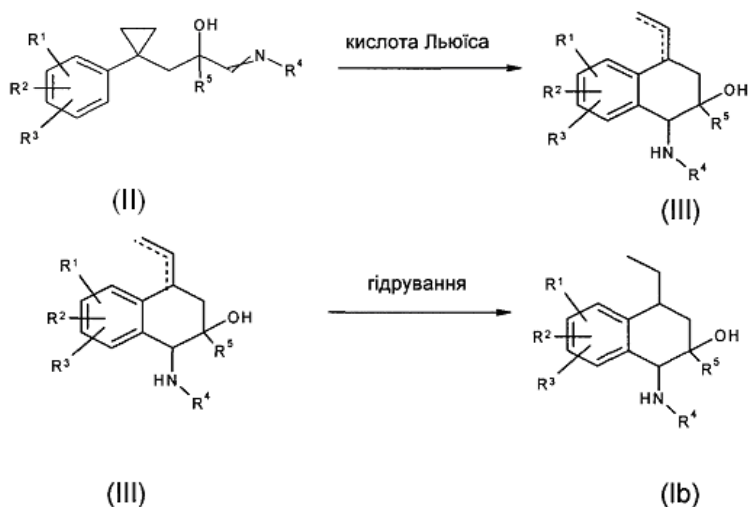
Відповідно до винаходу стереоізомери загаль-  
ної формули Ia завдяки наявності центрів асимет-  
рії можуть бути представленими як стереоізомери.  
Об'єктом даного винаходу є всі можливі стереоі-  
зомери (наприклад: RRR, RRS, RSR, SRR, RSS,  
SRS, SSR, SSS), як у вигляді рацематів, так і в  
енантімерно чистому вигляді. Поняття стереоізо-  
мери також включає всі можливі діастереомери,  
регіоізомери і таутомери (наприклад, кето-енол-  
таутомери), в яких можуть перебувати стереоізо-  
мери відповідно до винаходу, які рівним чином є  
об'єктом винаходу.

Як особливо переважні стереоізомери описа-  
ної сполуки слід назвати ті (1,2,3,4)-  
тетрагідронафталіни, які містять (1S, 2R, 4R) або  
(1S, 2R, 4S) як абсолютну конфігурацію у 1-аміно-  
1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ол основної речови-  
ни. Виходячи з правил номенклатури ІЮПАК при  
1,6-дигідрокси заміщенні тетрагідронафталіну це  
відповідає (5S, 6R, 8R)-конфігурації основної ре-  
човини 5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діолу (див.  
приклади), або (5S, 6R, 8S)-конфігурації.

Відповідно до винаходу стереоізомери можуть  
також перебувати у вигляді солей з фізіологічно  
сумісними аніонами, наприклад, у вигляді гідрох-  
лориду, сульфату, нітрату, фосфату, півалату,  
малеату, фумарату, тартрату, бензоату, мезилату,  
цитрату або сукцинату.

Сполуки відповідно до винаходу одержують  
тим, що,

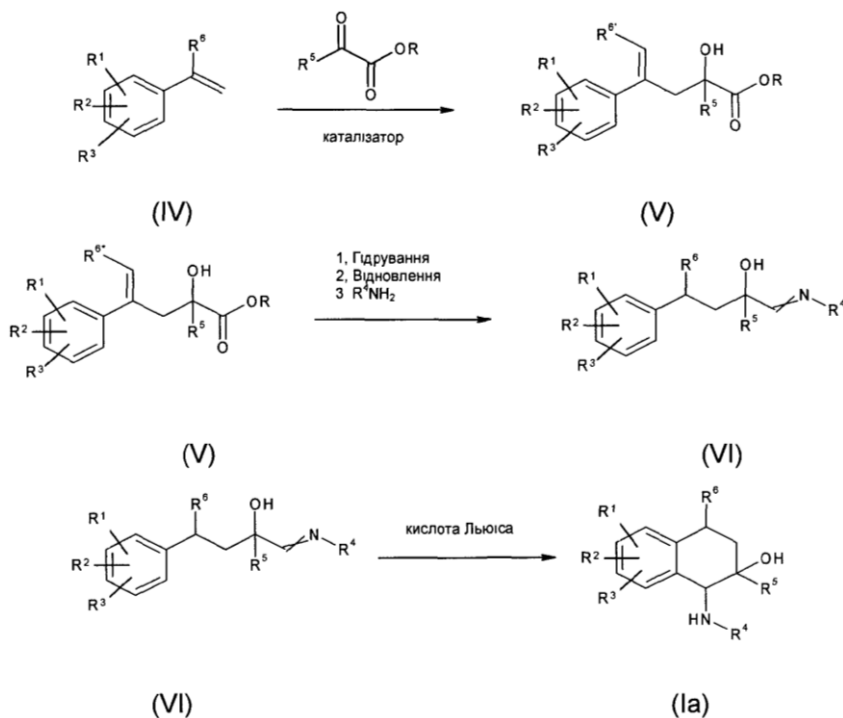
а) відповідно до відомих з рівня техніки мето-  
дів генерують попередники з відкритим ланцюгом  
загальної формули (II), в якій залишки  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  
 $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, наведені в пункті 1 фор-  
мули винаходу,



які потім або без додаткового реагенту або шляхом додавання неорганічних або органічних кислот або кислот Льюїса при температурах в межах від  $-70^{\circ}\text{C}$  до  $+80^{\circ}\text{C}$  (переважно в межах від  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $+80^{\circ}\text{C}$ ) циклізують і перегруповують до одержання сполук загальної формули (III). Каталітичне гідрювання, яке при необхідності може бути проведене діастереоселективно, потім дає сполуки загальної формули (Ib), в якій  $\text{R}^6$  відповідає етильній групі.

б) одержані відповідно до відомих з рівня техніки методів стирили загальної формули (IV) при необхідності за допомогою проведеної енантіоселективної єнової реакції за допомогою хіральних кислот Льюїса переводять в сполуки загальної

формули (V). Як хіральні кислоти Льюїса для енантіоселективного генерування четвертинної спиртової функції можуть застосовуватися: (R)- або (S)-SEGPHOS- $\text{PdCl}_2$  (Mikami et al. *Tetrah. Asymm.* 2004, 15, 3885-89), (R)- або (S)-BINOL- $\text{Ti}(\text{OiPr})_2$  (Ding et al. *Tetrah. Lett.* 2004, 45, 2009-12), (R)- або (S)-Cu  $^t\text{BuBOX}$ , (R)- або (S)-Cu  $^i\text{PrBOX}$ , (R)- або (S)-Cu PhBOX, (R)- або (S)-Cu AdaBOX (Evans et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 7936-43), (R)- або (S)- $^i\text{Pr-pybox}$   $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , (R)- або (S)- $^t\text{Bu-pybox}$   $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , (R)- або (S)-Ph-pybox  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (Qian et al. *Tetrah. Asymm.* 2000, 11, 2347-57). За допомогою відновлення, гідрювання і амінування відповідно до методів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки, одержують імін (VI),



який потім або без додаткового реагенту або за допомогою додавання неорганічних або органічних кислот або кислот Льюїса при температурах в межах від  $-70^{\circ}\text{C}$  до  $+80^{\circ}\text{C}$  (переважно в межах від  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $+80^{\circ}\text{C}$ ) циклізують до одержання сполук загальної формули (Ia). В наведених вище формулах, взагалі, визначені залишки  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ , і  $\text{R}^6$  мають значення, наведені в пункті 1 формули винаходу.

Таким чином, об'єктом даного винаходу також є спосіб одержання стереоізомерів загальної формули (Ia), який відрізняється тим, що іміни загальної формули (VI) або (II) або без додаткового реагенту в розчиннику або концентрованих органічних кислотах або за допомогою додавання неорганічних або органічних кислот або кислот Льюїса при температурах в межах від  $-70^{\circ}\text{C}$  до  $+80^{\circ}\text{C}$  (переважно в межах від  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $+80^{\circ}\text{C}$ ) циклізують до одержання стереоізомерів загальної формули (Ia) або (III), а також їх безпосередніх попередників формули (V).

Нові іміни (IV) для циклізації рівним чином є об'єктом даного винаходу, особливо ті, які розкриті за допомогою прикладів.

Особливо переважним способом є метод одержання сполук загальної формули (V), в якій як каталізатори енантіоселективної єнової реакції використовують  $[\text{Cu}(\text{S,S})\text{біс}(\text{трет-бутилоксазолін})](\text{SbF}_6)_2$  або  $[\text{Cu}(\text{R,R})\text{біс}(\text{трет-бутилоксазолін})](\text{SbF}_6)_2$  і досягають надлишків енантіомерів до 95%, які можуть бути ще підвищені шляхом кристалізації.

Енантімерно чисті сполуки формули (V) шляхом хроматографічних методів розділення на силікагелі на стадії гідрованого альдегіду або іміну потім можуть бути переведені в енантімерно чисті сполуки формули (VI).

Альтернативно для одержання енантімерно чистої сполуки формули (VI) можуть використати-ся діастереоселективні методи гідрування.

Як каталізатори для зазначеного вище каталітичного гідрування придатні:

1. Палладій на вугіллі
2. Нікель Ренея
3. Родієві каталізатори з хіральними лігандами, такі як описані в нижченаведених публікаціях:
  - Weissenstein et al., Adv. Synth.Catal. 2003, 345, 160-164
  - Imwinkelried et al., Chimia 1997, 51, 300
4. Іридєві каталізатори з хіральними лігандами, такі як описані в нижченаведених публікаціях:
  - Pfaltz et al., Org.Lett. 2004, 6, 2023-2026
  - Blaser et al., Chimia 1999, 53, 275
5. Рутенієві каталізатори з хіральними лігандами, такі як описані в нижченаведеній публікації:
  - Chirality 2000, 12, 514-522

Таким чином, іншим об'єктом винаходу є енантімерно чисті складні ефіри формули (VII),



які можуть бути одержані шляхом діастереоселективних методів гідрування або розділення діастереоізомерів.

Зв'язування речовин до глюкокортикоїдного рецептора (ГР) і інших стероїдних гормональних рецепторів (мінералкортикоїдний рецептор (МР), прогестероновий рецептор (ПР) і андрогеновий рецептор (АР) контролюється за допомогою рекомбінантно одержаних рецепторів. Препарування цитозоля Sf9 клітин, які були інфіковані рекомбінантними бакуловірусами, які кодують ГР, використовують для досліджень зв'язування. На відміну від стандартної речовини  $[\text{H}]$ -дексаметазон речовини показують високу спорідненість до ГР.

Як суттєвий, молекулярний механізм протизапальної дії глюкокортикоїдів розглядають передачу за допомогою ГР інгібування транскрипції цитокінів, зчеплення молекул, ферментів і інших прозапальних факторів. Це інгібування досягається шляхом взаємодії ГР з іншими факторами транскрипції, наприклад, AP-1 і NF- $\kappa$ B, (див. Cato ACB and Wade E, BioEssays 18, 371-378 1996).

Відповідно до винаходу стереоізомери загальної формули Ia інгібують викликану за допомогою ліпополісахариду (ЛПС) секрецію цитокіну IL-8 в людській моноцитарній клітинній лінії THP-1.

Протизапальна дія стереоізомерів загальної формули Ia була випробувана в ході експерименту на тваринах за допомогою дослідження запалення, викликаного кротоновою олією, у щурів і мишей (J. Exp. Med. (1995), 182, 99-108). Для цього тваринам місцево нанесли на вуха спиртовий розчин кротонової олії. Дослідні речовини нанесли одночасно або за дві години до кротонової олії також місцево або системно. Через 16-24 години вагу вух вимірювали як міру запального набряку, активність пероксидази як міру для дифузії гранулоцитів і активність еластази як міру для дифузії нейтрофільних гранулоцитів. Стероізомери загальної формули Ia в цьому тесті інгібували три зазначених вище запальних параметри як після місцевого, так і після системного нанесення.

Однією з самих частих небажаних дій глюкокортикоїдної терапії є так званий "стероїдний діабет" [див. Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien,

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. Причиною якого є стимуляція глюкокортикогенезу в печінці за допомогою індукції відповідальних за це ензимів і за допомогою вільних амінокислот, які утворюються з розщеплення білків (катаболічна дія глюкокортикоїдів). Ключовим ензимом катаболічного обміну речовин в печінці є тирозинамінотрансфераза (ТАТ). Активність цього ензиму може бути визначена фотометрично з печінкових гомогенатів і являє собою гарну міру для небезпечних метаболічних дій глюкокортикоїдів. Для вимірювання ТАТ індукції через 8 годин після прийому дослідних речовин тварин умертвляли, виймали печінку і вимірювали активність ТАТ в гомогенаті. В цьому тесті стереоізомери загальної формули Ia в дозах, в яких вони діють протизапально, не індукували або індукували тільки в незначній мірі тирозинамінотрансферазу.

Виходячи з їх протизапальної і додаткової протиалергійної, імунодепресивної і антипроліферативної дії відповідно до винаходу стереоізомери загальної формули Ia можуть застосовуватися як ліки для лікування або профілактики наступних хворобливих станів у ссавців і людей: при цьому поняття „ЗАХВОРЮВАННЯ” відноситься до нижченаведених показань:

(i) захворювання легенів, що супроводжуються запальними, алергійними і/або проліферативними процесами:

- хронічні обструктивні захворювання легенів будь-якого ґенезу, насамперед бронхіальна астма
- бронхіт різного ґенезу
- всі форми рестриктивних захворювань легенів, насамперед алергійний альвеоліт,
- всі форми набряку легенів, насамперед токсичний набряк легенів
- саркоїдози і гранулематози, особливо хвороба Бека

(ii) ревматичні захворювання/автоімунні захворювання/захворювання суглобів, що супроводжуються запальними, алергійними і/або проліферативними процесами:

- всі форми ревматичних захворювань, особливо ревматоїдний артрит, гостра ревматична лихоманка, ревматична поліміалгія
- реактивний артрит
- запальні захворювання м'яких частин тіла іншого ґенезу
- артритичні симптоми при дегенеративних захворюваннях суглобів (артрози)
- травматичні артритиди
- колагенові захворювання будь-якого ґенезу, наприклад системна червона вовчанка, склеродермія, поліміозит, дерматоміозитний синдром Шегрена, синдром Стилла, синдром Фелті

(iii) алергії, що супроводжуються запальними і/або проліферативними процесами:

- всі види алергійних реакцій, наприклад, набряк Квінке, сінна лихоманка, укуси комах, алергійні реакції на ліки, препарати крові, контрастні речовини і т.п., анафілактичний шок, кропивниця, контактний дерматит

(iv) запалення стінок суглобів (васкуліти)

- вузлуватий панартеріїт, артеріїт темпоральний, вузлувата еритема

(v) дерматологічні захворювання, що супроводжуються запальними, алергійними і/або проліферативними процесами:

- atopічний дерматит (насамперед у дітей)
- псоріаз
- червоний волоссяний лишай
- еритематозні захворювання, викликані різними шкідливими факторами, наприклад, опроміненням, хімікатами, опіками і т.п.
- пухирчасті шкіряні хвороби
- лихеноїдні захворювання,
- шкіряна сверблячка (наприклад, алергійного ґенезу)
- себореяна екзема
- розацеа
- звичайна пухирчатка
- багатиформна ексудативна еритема
- баланіт
- вульвіт
- випадіння волосся, таке як колоподібне облісіння

(vi) захворювання нирок, що супроводжуються запальними, алергійними і/або проліферативними процесами:

- нефротичний синдром
- всі нефрити

(vii) захворювання печінки, що супроводжуються запальними, алергійними і/або проліферативними процесами:

- гостра дисоціація печінкових клітин
- гострі гепатити різного ґенезу, наприклад вірусний, токсичний, викликаний прийомом ліків
- хронічно агресивний і/або хронічно переможений гепатит

(viii) шлунково-кишкові захворювання, що супроводжуються запальними, алергійними і/або проліферативними процесами:

- регіональний ентерит (хвороба Крона)
- виразковий коліт
- гастрит
- рефлюкс-езофагіт
- гастроентерити іншого ґенезу, наприклад ендемічний спру

(ix) проктологічні захворювання, що супроводжуються запальними, алергійними і/або проліферативними процесами:

- анальна екзема
- тріщини
- гемороїдальні вузли
- ідіопатичний проктит

(x) захворювання очей, що супроводжуються запальними, алергійними і/або проліферативними процесами:

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

(xi) захворювання вуха, горла, носа, що супроводжуються запальними, алергійними і/або проліферативними процесами:

- алергійний риніт, сінна нежить

- зовнішній отит, наприклад викликаний контактною екземою, інфекцією і т. п.
- запалення середнього вуха

(xii) неврологічні захворювання, що супроводжуються запальними, алергійними і/або проліферативними процесами:

- набряк головного мозку, насамперед зумовлений пухлиною
- розсіяний склероз
- гострий енцефаломієліт
- менінгіт
- різні види судорожних припадків, наприклад блискавичні салаамови судороги

(xiii) захворювання крові, що супроводжуються запальними, алергійними і/або проліферативними процесами:

- придбана гемолітична анемія
- ідіопатична тромбоцитопенія

(xiv) онкологічні захворювання, що супроводжуються запальними, алергійними і/або проліферативними процесами:

- гострий лімфлейкоз
- злоякісні лімфоми
- лімфогранулематози
- лімфосаркоми
- обширні метастазування, насамперед при раку молочної залози, бронхогенному раку і раку передміхурової залози

(xv) ендокринні захворювання, що супроводжуються запальними, алергійними і/або проліферативними процесами:

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

(xvi) трансплантації органів і тканин, реакція "трансплантат проти хазяїна"

(xvii) важкі шоківі стани, наприклад, анафілактичний шок, синдром системної запальної відповіді (SIRS)

(xviii) блювота, що супроводжується запальними, алергійними і/або проліферативними процесами:

- наприклад, в комбінації з 5-НТЗ-антагоністом при цитостично зумовлених блювотах.

(xix) болі запального генезу, наприклад люмбаго

(xx) замісна терапія при:

- уродженій первинній недостатності наднирок, наприклад уроджений адреногенітальний синдром
- придбаній первинній недостатності наднирок, наприклад, хвороба Аддісона, автоімунний адреналіт, постінфекційний, пухлини, метастази і т. п.
- уродженій вторинній недостатності наднирок, наприклад, уроджений гіпопітуїтаризм
- придбаній вторинній недостатності наднирок, наприклад, постінфекційний, пухлини і т. д.

Особливу ефективність проявляють лікарські засоби, що містять стереоізомери загальної формули Ia при наступних захворюваннях:

1. захворювання легенів
2. ревматичні захворювання/автоімунні захворювання
3. дерматологічні захворювання

4. дегенеративні захворювання суглобів

5. запалення стінки суглоба

6. реакція "трансплантат проти хазяїна"

7. важкі шоківі стани

8. блювоти, що супроводжуються запальними, алергійними і/або проліферативними процесами

9. біль, викликаний запаленням.

Крім цього, відповідно до винаходу стереоізомери загальної формули Ia можуть використатися для терапії і профілактики інших не зазначених вище хворобливих станів, і для яких в теперішній час застосовують синтетичні глюкокортикоїди (для цього див. Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Всі раніше названі показання від (i) до (xx) докладно описані в Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

Для терапевтичних впливів при зазначених вище хворобливих станах прийнятна доза є різною і залежить, наприклад, від сили дії сполуки загальної формули Ia, «хазяїна», способу застосування, виду і важкості станів, які лікують, а також застосування як профілактичного або терапевтичного засобу.

Винахід відноситься до застосування сполук/стереоізомерів, що заявляються, для одержання лікарських засобів.

Крім того, винахід відноситься до

(i) застосування одного з стереоізомерів відповідно до винаходу відповідно до формули Ia або їх сумішей для одержання ліків для лікування ЗАХВОРЮВАННЯ;

(ii) способу лікування ЗАХВОРЮВАННЯ, причому спосіб включає застосування відповідно до винаходу стереоізомера формули Ia, причому кількості достатньої для пригнічення захворювання;

(iii) фармацевтичної композиції для лікування ЗАХВОРЮВАННЯ, лікування якого включає стереоізомери відповідно до винаходу або їх суміші і, щонайменше, одну фармацевтичну допоміжну речовину і/або носій.

Взагалі, задовільних результатів можна очікувати у тварин, якщо добові дози містяться в межах від 1 мкг до 100,000 мкг сполуки відповідно до винаходу на кг маси тіла. Для більш великих ссавців, наприклад, людей, рекомендована добова доза знаходиться в межах від 1 мкг до 100,000 мкг на кг маси тіла. Переважною є доза від 10 до 30,000 мкг на кг маси тіла, особливо переважною є доза від 10 до 10,000 мкг на кг маси тіла.

Наприклад, доцільно приймати цю дозу декілька разів на день. Для лікування гострих шоківі станів (наприклад, анафілактичний шок) можуть видаватися однократні дози, які явно є вищими за зазначені дози.

Приготування фармацевтичних препаратів на основі нових сполук відбувається відомим чином, при якому діючу речовину переробляють з використовуваними в галенових препаратах речовинами-носіями, наповнювачами, засобами, що впливають на розпад, зв'язувальними речовинами, стабіліза-

торами вологості, речовинами, що надають слизькості, абсорбентами, розріджувачами, покращувачами смаку, барвниками і т.п., і переводять в бажану форму застосування. При цьому посилання робиться на Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

Для перорального застосування особливо придатні таблетки, драже, капсули, пігулки, порошки, грануляти, пастилки, суспензії, емульсії або розчини.

Для парентерального застосування можливі ін'єкційні та інфузійні препарати.

Для внутрішньосуглобної ін'єкції можуть застосовуватися приготувані відповідним чином кристалічні суспензії.

Для внутрішньом'язової ін'єкції можуть бути застосовними водні розчини і розчини в олії для ін'єкцій або суспензії і відповідні препарати пролонгованої дії.

Для ректального застосування нові сполуки можуть застосовуватися у вигляді супозиторій, капсул, розчинів (наприклад, у вигляді клізм) і мазей, як для системної, так і для місцевої терапії.

Для легеневого застосування нових сполук їх можливо застосовувати у вигляді аерозолів та інгаляторів.

Для місцевого застосування на очі, в зовнішній слуховий прохід, середнє вухо, носову порожнину і придаткові порожнини носа, нові сполуки можуть застосовуватися у вигляді крапель, мазей і настоянок у відповідних фармацевтичних композиціях.

Для місцевого нанесення можливі препарати у вигляді гелів, мазей, жирових мазей, кремів, паст, присипок, молочка і настоянок. Дозування сполук загальної формули Ia в цих композиціях повинна складати 0,01%-20%, для того, щоб досягти необхідної фармакологічної дії.

Також винахід включає сполуки загальної формули Ia відповідно до винаходу як терапевтичної діючої речовини. Далі до винаходу відносяться сполуки загальної формули Ia відповідно до винаходу як терапевтичної діючої речовини разом з фармацевтично сумісними і прийнятними допоміжними речовинами і носіями.

Рівним чином винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить одну з фармацевтично активних сполук відповідно до винаходу або її суміш, або її фармацевтично сумісну сіль і одну фармацевтично сумісну сіль або фармацевтично сумісні допоміжні речовини і носії.

Крім того, винахід відноситься до комбінованого лікування або комбінованих композицій, в яких глюкокортикоїдний рецептор (ГР) агоніст формули (Ia) або його фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, що містить ГР агоніст формули (Ia) або їх фармацевтично прийнятну сіль, вводять або одночасно (при необхідності в ту ж саму композицію) або по черзі разом з одним або декількома лікарськими засобами для лікування одного з зазначених вище хворобливих станів. Наприклад, для лікування ревматоїдного артриту, остеоартриту, ХОЗЛ (хронічного обструктивного захворювання легень), астми або алергійного риніту, ГР агоніст даного винаходу може бути ском-

бінований з одним або декількома лікарськими засобами для лікування такого стану. Якщо така комбінація вводиться шляхом інгаляції, то лікарський засіб, який комбінують, може бути вибраний з наступного переліку:

- PDE4 інгібітор, включаючи інгібітор ізоформи PDE4D;

- вибіркового агоніста  $\beta_2$  адренорецептора, такий як, наприклад, метапротеренол, ізопротеренол, ізопреналін, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, тербуталін, орципреналін, бітолтеролмезилат, пірбутерол або індакатерол;

- антагоніст мускаринового рецептора (наприклад, M1, M2 або M3 антагоніст, такий як, наприклад, вибіркового M3 антагоніст), такий як, наприклад, іпратропійбромід, тіотропійбромід, окситропійбромід, пірензепін або телензепін;

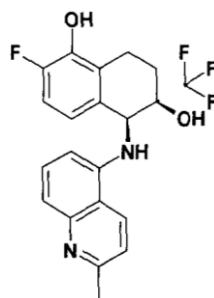
- модулятор функції хемокінового рецептора (як, наприклад, антагоніст CCR1 рецептора); або

- інгібітор функції p38 кінази.

Для іншого об'єкту даного винаходу така комбінація з ГР агоністом формули Ia або його фармацевтично прийнятною сіллю використовується для лікування ХОЗЛ, астми або алергійного риніту і може застосовуватися шляхом інгаляції або перорально в комбінації з ксантином (як, наприклад, амінофілін або теофілін), які також можуть вводитися шляхом інгаляції або перорально.

Експериментальна частина

Приклад 1



(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-2-фтор-8-метил-5-[(2-метилхінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентанал:

41,8 г (639 ммоль) цинкового пилу і 874 мг (3,1 ммоль) хлориду свинцю(II) суспендують в 557 мл ТГФ і при кімнатній температурі додають 39 мл (556 ммоль) дибромметану. Перемішують в наступні 30 хвилин і додають по краплях при 0°C 68,8 мл (68,8 ммоль) 1 М розчин хлориду титану (IV) в дихлорметані. Охолоджувальну ванну видаляють і через 30 хвилин при кімнатній температурі додають по краплях 13,6 г (80,8 ммоль) 1-(3-фтор-2-метоксифеніл)етан-1-ону (Chem. Commun. 2000, 14, 1323-4) в 139 мл ТГФ. Перемішують в наступні 1,5 години при кімнатній температурі. Розбавляють простим діетиловим ефіром і реакційну суміш обережно додають в суміш з 4 М соляної кислоти і льоду. Фази розділяють, екстрагують простим діетиловим ефіром, промивають водою, сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Вихід-

ний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/простий ізопропіловий ефір 0-5%) і одержують 9,5 г 2-фтор-6-(1-метилетеніл)анізолу.

До 1,56 г (5,7 ммоль) 1,1'-бі-2-нафтолу додають 5,7 мл (2,85 ммоль) 0,5 М розчину тетраізопрорілату титану в толуолі і червоний розчин перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додають 9,5 г (57,2 ммоль) 2-фтор-6-(1-метилетеніл)анізолу і 12,5 мл (95 ммоль) етилтрифторпіврату і суміш нагрівають протягом 18 годин до 140°C. Після охолодження відразу очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 0-5%) і одержують 8,9 г складного етилового ефіру 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пент-4-єнової кислоти. 8,9 г складного етилового ефіру (26,5 ммоль) 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пент-4-єнової кислоти розчиняють в 200 мл метанолу і 2 мл оцтової кислоти і додають 890 мг палладія на вугіллі (10%-ий). Суспензію збовтують 1,5 години під атмосферою водню при нормальному тиску до поглинання водню в 560 мл. Суміш фільтрують крізь целіт, причому ретельно промивають повторно етилацетатом. Після видалення розчинника одержують 8,6 г складного етилового ефіру 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентанової кислоти. 8,6 г (25,4 ммоль) складного етилового ефіру 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентанової кислоти охолоджують в 350 мл простого діетилового ефіру до -30°C і через 15 хвилин додають порційно 1,7 г (44,7 ммоль) твердого алюмогідриду літію. Перемішують 1,5 години, причому температуру підвищують до -15°C, потім додають по краплях один за іншим етилацетат і воду і перемішують протягом наступної години, поки не утвориться добре фільтрівний осад. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз екстрагують етилацетатом. Промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, і розчинник видаляють в вакуумі. Розділення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/простий діізопропіловий ефір 0-15%) дає 3,1 г (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу.

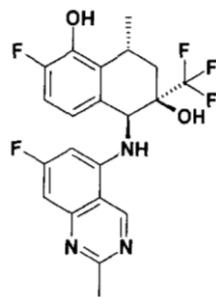
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 1,13 (d, 3H), 2,25 (dd, 1H), 2,58 (dd, 1H), 3,33 (qdd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,98 (s, 1H), 6,92-6,99 (m, 3H), 9,12 (s, 1H), 0,72 г (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 1,21 (d, 3H), 2,33 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 3,30 (qdd, 1H), 3,74 (s, 1H) 3,94 (s, 3H), 6,90-6,99 (m, 3H), 9,71 (s, 1H) і 2,0 г спирту.

175 мг (0,60 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу, 103 мг (0,63 ммоль) 5-аміно-2-метилхіноліну і 0,3 мл тетраетилату титану перемішують в 20 мл толуолу 2 год. при 100°C. Після охолодження виливають на воду і енергійно перемішують. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз

екстрагують етилацетатом. Сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють в вакуумі і одержують 230 мг (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-1-[(2-метилхінолін-5ил)іміно]-2-(трифторметил)пентан-2-олу у вигляді вихідного продукту. До 230 мг сирого іміну в 12 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додають по краплях при -30°C 6 мл (6 ммоль) 1 М розчину бортриброміду. Залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують 2 години. Вихідну суміш змішують з нас. розчином NaHCO<sub>3</sub>, фази розділяють, водну фазу екстрагують за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, об'єднані органічні фази висушують (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують в вакуумі. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 0-75%) дає 145 мг продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 1,39 (d, 3H), 1,82 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,64 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 8,20 (d, 1H).

#### Приклад 2



(5α,6α,8β)-2-фтор-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 1 піддають взаємодії 250 мг (0,85 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу, 185 мг (1,05 ммоль) 5-аміно-7-фтор-2-метилхіназоліну і 0,4 мл тетраетилату титану до одержання (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-1-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5ил)іміно]-2-(трифторметил)пентан-2-олу. 430 мг одержаного таким чином сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 1 при -30°C за допомогою 8 мл (8 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 0-75%) дає 67 мг продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD); δ = 1,44 (d, 3H), 1,88 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,40 (qdd, 1H), 5,25 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 9,49 (s, 1H).

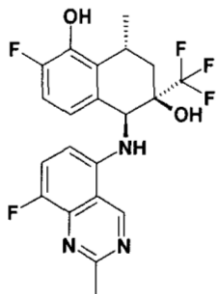
#### Приклад 2A/2B

(5α,6α,8β)-2-фтор-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол відщеплюють за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (Chiracel OD 5мк) в енантімерно чисті сполуки:

(+)-енантіомер: аналітична ВЕРХ: R<sub>f</sub>=5,5 хв. (Chiracel OD 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 5=>50%(20'), 1 мл/хв. плинність)

(-)-енантиомер: аналітична ВЕРХ:  $R_t=8,7$  хв. (Chiralcel OD 5мк, 250х4,6 мм, гексан/етанол 5=>50%(20'), 1 мл/хв. плинність)

#### Приклад 3

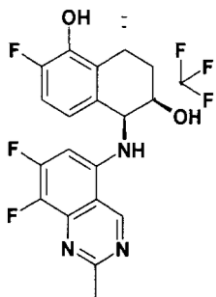


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-2-фтор-5-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 1 піддають взаємодії 150 мг (0,5 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу, 90 мг (0,5 ммоль) 5-аміно-8-фтор-2-метилхіназоліну і 0,2 мл тетраетилату титану до одержання (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-1-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)-пентан-2-олу. 230 мг одержаного таким чином сирого іміну аналогічно прикладу 1 при -30°C з 4 мл (4 ммоль) 1 М розчину бортриброміду циклізують до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 50%) дає 42 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,42 (d, 3H), 1,85 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,41 (qdd, 1H), 5,16 (s, 1H), 6,73-6,80 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 9,58 (s, 1H).

#### Приклад 4



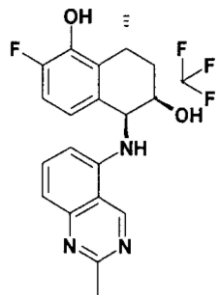
(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-5-[(7,8-дифтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-2-фтор-8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 1 піддають взаємодії 150 мг (0,5 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу, 100 мг (0,51 ммоль) 5-аміно-7,8-дифтор-2-метилхіназоліну і 0,2 мл тетраетилату титану до одержання (2R\*,4R\*)-1-[(7,8-дифтор-2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-(трифторметил)-пентан-2-олу. 240 мг одержаного таким чином сирого іміну аналогічно прикладу 1 при -30°C з 4 мл (4 ммоль) 1 М розчину бортриброміду циклізують до одержання цільового

продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 50%) дає 30 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,44 (d, 3H), 1,87 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,79-2,85 (s, 3H), 3,40 (qdd, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H).

#### Приклад 5

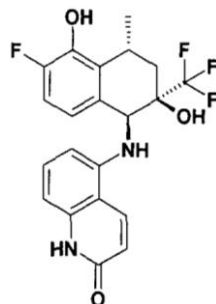


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-2-фтор-8-метил-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 1 піддають взаємодії 135 мг (0,46 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу, 100 мг (0,63 ммоль) 5-аміно-2-метилхіназоліну і 0,23 мл тетраетилату титану до одержання (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-1-[(2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)пентан-2-олу. 260 мг одержаного таким чином сирого іміну аналогічно прикладу 1 при -30°C з 5 мл (5 ммоль) 1 М розчину бортриброміду циклізують до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 0-75%) дає 56 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,44 (d, 3H), 1,87 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,41 (qdd, 1H), 5,23 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 9,56 (s, 1H).

#### Приклад 6



5-[(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-1,6-дигідрокси-2-фтор-8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-5-іл]аміно]хінолін-2(1H)-он

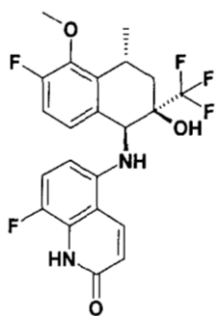
Аналогічно прикладу 1 піддають взаємодії 250 мг (0,46 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу, 132 мг (0,63 ммоль) 5-амінохіноліну і 0,4 мл тетраетилату титану до одержання 5-[(2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]хінолін-2(1H)-



ону. 64 мг очищеного колонковою хроматографією іміну (силікагель, гексан/складний ефір оцтової кислоти 0-75%) циклізують аналогічно прикладу 1 при  $-30^{\circ}\text{C}$  з 1,5 мл (1,5 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 0-75%) дає 52 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,42 (d, 3H), 1,84 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 3,40 (qdd, 1H), 5,08 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,17 (d, 1H).

Приклад 7



8-фтор-5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-фтор-2-гідрокси-5-метокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-хінолін-2(1H)-он

5-аміно-8-фторхінолін-2(1H)-он:

5,8-дифторхінолін-2(1H)-ону і 1,18 г (8,2 ммоль)  $\text{Cu}_2\text{O}$  домішують в 620 мл етиленгліколю під 8 бар з газоподібн.  $\text{NH}_3$ . Реакційну суміш протягом 19 год. нагрівають до  $190^{\circ}\text{C}$ . Після охолодження реакційної суміші і видалення розчинника вихідний продукт очищують колонковою хроматографією (силікагель, гексан;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  0-5%). Одержують 1,03 г 5-аміно-8-фторхінолін-2(7H)-ону у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

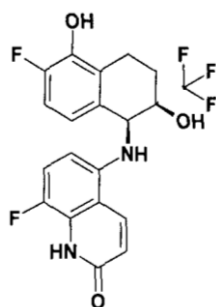
$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ );  $\delta$  = 5,58 (s, 2H), 6,23 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 11,28 (s, 1H).

Аналогічно прикладу 1 піддають взаємодії 300 мг (1,01 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу, 180 мг (1,01 ммоль) 5-аміно-8-фторхінолону і 0,48 мл тетраізопропілату титану в 9 мл ксилолу до одержання

8-фтор-5-((2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-пентиліден]аміно)хінолін-2(1H)-он. 80 мг очищеного колонковою хроматографією іміну (силікагель, гексан;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$  0-5%) циклізують аналогічно прикладу 1 при  $-40^{\circ}\text{C}$  з 1,7 мл (1,5 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту і до розщепленого простого ефіру прикладу 8.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,38 (d, 3H), 1,85 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,03 (s, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,80 - 7,05 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H).

Приклад 8



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-фтор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-8-фторхінолін-2(1H)-он одержують після хроматографічного очищення з прикладу 7.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,40 (d, 3H), 1,83 (dd, 1H), 2,40 (dd, 1H), 3,38 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,82 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 8,13 (dd, 1H).

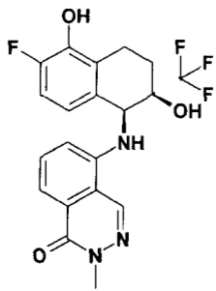
Приклад 8A/8B

5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-фтор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-8-фторхінолін-2(1H)-он розщеплюється за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (Chiracel OD 20мк) в енантімерно чисті сполуки:

(-)-енантіомер: аналітична ВЕРХ:  $R_t$ =7,71 хв. (Chirapak AD-H 5мк, 150x4,6 мм, гексан/етанол 5%→50% (20'), 1 мл/хв. плинність,  $25^{\circ}\text{C}$ ).

(+)-енантіомер (ZK 376768): аналітична ВЕРХ:  $R_t$ =9,53 хв. [Chirapak AD-H 5мк, 150x4,6 мм, гексан/етанол 5%→50% (20'), 1 мл/хв. плинність,  $25^{\circ}\text{C}$ ).

Приклад 9

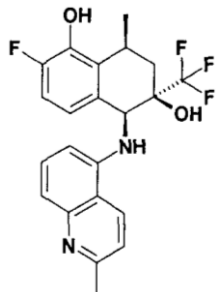


5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-фтор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-2-метилфталазин-1-он

Аналогічно прикладу 1 піддають взаємодії 295 мг (1,0 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу, 217 мг (1,0 ммоль) 5-аміно-2-метилфталазин-1-ону і 0,53 мл тетраетилату титану до одержання 5-((2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентиліден]аміно)-2-метилфталазин-1-ону. 590 мг одержаного таким чином сирого іміну аналогічно прикладу 1 при  $-30^{\circ}\text{C}$  циклізують з 10 мл (10 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 0-60%) дає 204 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,43 (d, 3H), 1,86 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 3,40 (qdd, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,18 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).

Приклад 10

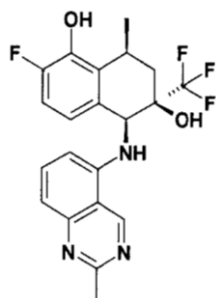


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-2-фтор-8-метил-5-[(2-метилхінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 1 піддають взаємодії 175 мг (0,60 ммоль) (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу, 103 мг (0,63 ммоль) 5-аміно-2-метилхіноліну і 0,3 мл тетраетилату титану до одержання (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-1-[(2-метилхінолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)пентан-2-олу. 230 мг одержаного таким чином сирого іміну аналогічно прикладу 1 при -30°C циклізують з 5 мл (5 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 0-75%) дає 135 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,60 (d, 3H), 2,21 (d, 1H), 2,33 (dd, 1H), 2,70 (s, 3H), 3,43 (qd, 1H), 5,16 (s, 1H), 6,76-6,87 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 8,44 (d, 1H).

Приклад 11



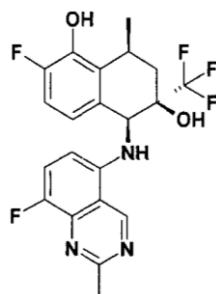
(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-2-фтор-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 1 піддають взаємодії 135 мг (0,46 ммоль) (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-пентаналу, 100 мг (0,63 ммоль) 5-аміно-2-метилхіназоліну і 0,23 мл тетраетилату титану до одержання (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-1-[(2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)пентан-2-олу. 260 мг одержаного таким чином сирого іміну аналогічно прикладу 1 при -30°C циклізують з 5 мл (5 ммоль) 1 М розчину

бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 0-75%) дає 56 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,58 (d, 3H), 2,20 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,41 (qdd, 1H), 5,16 (s, 1H), 6,73-6,87 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 9,56 (s, 1H).

Приклад 12



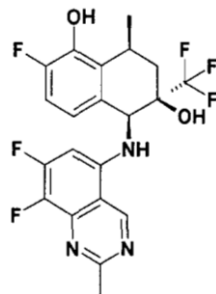
(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-2-фтор-5-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]

8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 1 піддають взаємодії 170 мг (0,58 ммоль) (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу, 124 мг (0,70 ммоль) 5-аміно-8-фтор-2-метилхіназоліну і 0,31 мл тетраетилату титану до одержання (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-1-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)-пентан-2-олу. 295 мг одержаного таким чином сирого іміну аналогічно прикладу 1 при -20°C циклізують з 2,6 мл (2,6 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 50%) дає 25 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,55 (d, 3H), 2,16 (dd, 1H), 2,29 (dd, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,38 (qdd, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 9,62 (s, 1H).

Приклад 13



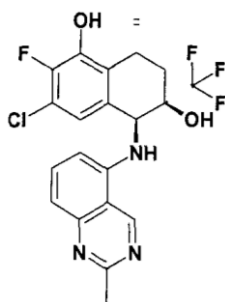
(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-5-[(7,8-дифтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-2-фтор-8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 1 піддають взаємодії 170 мг (0,58 ммоль) (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу, 124 мг (0,60 ммоль) 5-аміно-7,8-дифтор-2-

метилхіназоліну і 0,31 мл тетраетилату титану до одержання (2R\*,4S\*)-1-[(7,8-дифтор-2-метоксифеніл)-2-(трифторметил)пентан-2-олу. 85 мг очищеного колонковою хроматографією іміну (силікагель, гексан/складний ефір оцтової кислоти 0-30%) циклізують аналогічно прикладу 1 при -20°C з 0,72 мл (0,72 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Препаративна тонкошарова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 50%) дає 15 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,55 (d, 3H), 2,15 (dd, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,37 (qdd, 1H), 5,16 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,83 (dd, 2H), 6,86 (dd, 1H), 9,58 (s, 1H).

Приклад 14



(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-3-хлор-2-фтор-8-метил-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

4-(4-хлор-3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентанал:

До 10 г (68,2 ммоль) 3-хлор-2-фторфенолу в 68 мл дихлорметану і 7,7 мл (98,5 ммоль) піридину додають по краплях при 0°C мл 5,1 мл (71,6 ммоль) ацетилхлориду. Суміш перемішують протягом години і додають 100 мл 1 М соляної кислоти. Екстрагують за допомогою дихлорметану і промивають водою. Після висушування над сульфатом натрію і видалення розчинника в вакуумі кількісно одержують 13 г складного ефіру 3-хлор-2-фторфеніл-оцтової кислоти. 13 г (68,2 ммоль) складного ефіру 3-хлор-2-фторфеніл-оцтової кислоти в 6,9 мл 1,2-дихлорбензолу додають по краплях при охолодженні льодом до одержання 9,2 г (68,9 ммоль) трихлориду алюмінію в 6,9 мл 1,2-дихлорбензолу і по закінченні суміш перемішують протягом 6 годин при 100°C. Залишають охолоджуватися, розбавляють дихлорметаном і обережно виливають в суміш з 4 М соляної кислоти і льоду. Фази розділяють, екстрагують за допомогою дихлорметану, промивають насиченим розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 10-50%) і одержують 11,4 г 1-(4-хлор-3-фтор-2-гідроксифеніл)етан-1-ону і 0,74 г 1-(2-хлор-3-фтор-4-гідроксифеніл)етан-1-ону. 11,4 г (60,4 ммоль) 1-(4-хлор-3-фтор-2-гідроксифеніл)етан-1-он в розчиняють 120 мл ацетону і додають 15,5 г (112 ммоль) карбонату калію і 6,9 мл (110 ммоль) метилйодиду. Суміш перемішують 7 годин при 70°C і по закін-

ченні розчинник в значній мірі видаляють. Залишок виливають в воду і екстрагують простим метил-т-бутиловим ефіром. Промивають насиченим розчином хлориду амонію, сушать над сульфатом натрію і після видалення розчинника в вакуумі одержують 11,3 г 1-(4-хлор-3-фтор-2-метоксифеніл)етан-1-ону. 27,1 г (415 ммоль) цинкового пилу і 640 мг (2,3 ммоль) хлориду свинцю (II) суспендують в 400 мл ТГФ і при кімнатній температурі додають 26 мл (230 ммоль) дибромметану. Перемішують в наступні 30 хвилин і додають по краплях при охолодженні крижаною ванною 46,1 мл (46,1 ммоль) 1 М розчину хлориду титану (IV) в дихлорметані. Через 30 хвилин при 5-10°C додають по краплях 9,3 г (46,1 ммоль) 1-(4-хлор-3-фтор-2-метоксифеніл)етан-1-ону в 92 мл ТГФ при 5°C. Перемішують в наступні 15 годин при кімнатній температурі. Розбавляють простим діетиловим ефіром і реакційну суміш обережно додають в суміш з 4 М соляної кислоти і льоду. Фази розділяють, екстрагують простим діетиловим ефіром, промивають водою, сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 10-40%) і одержують 2,68 г 3-хлор-2-фтор-6-(1-метилетеніл)-анізол. До 760 мг (2,67 ммоль) 1,1'-бі-2-нафтолу додають 2,68 мл (1,34 ммоль) 0,5 М розчину тетраізопропілату титану в толуолі і червоний розчин перемішують протягом години при кімнатній температурі. 5,07 г (28,1 ммоль) 3-хлор-2-фтор-6-(1-метилетеніл)-анізолу і 3,25 мл (26,7 ммоль) етилтрифторпівуату додають і суміш нагрівають протягом 17 годин до 140°C. Після охолодження відразу очищують колонковою хроматографією на силікагелі (пентан/простий діетиловий ефір 25-40%) і одержують 1,47 г складного етилового ефіру 4-(4-хлор-3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-пент-4-єнової кислоти. 1,47 г (3,97 ммоль) складного етилового ефіру 4-(4-хлор-3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-пент-4-єнової кислоти охолоджують в 40 мл простого діетилового ефіру до -15°C і через 10 хвилин порційно додають 300 мг (7,9 ммоль) твердого алюмогідриду літію. Перемішують 1 годину, причому суміш нагрівають до 0°C і виливають в насичений розчин хлориду амонію. Додають насичений розчин винної кислоти і перемішують 30 хвилин. Фази розділяють і багаторазово екстрагують етилацетатом. Промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, і розчинник видаляють в вакуумі. Розділення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат 0-50%) дає 0,38 г 4-(4-хлор-3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-пент-4-еналу і 0,15 г спирту. 0,27 г 4-(4-хлор-3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-пент-4-енал розчиняють в 14 мл метанолу і додають 0,3 мл оцтової кислоти і 27 мг палладія на вугіллі (10%-ий). Суспензію збовтують 2 години під атмосферою водню при нормальному тиску до поглинання водню в 46 мл. Суміш фільтрують крізь целіт, причому ретельно промивають повторно етилацетатом. Після видалення розчинника одержують 0,27 г 4-(4-хлор-

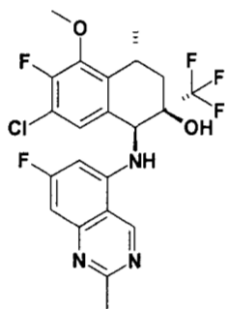
3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентанал у вигляді суміші діастереомерів.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 1,18 (d, 1H), 1,29 (d, 1H), 2,23 (dd, 0,5H), 2,30 (dd, 0,5H), 2,38 (dd, 0,5H), 2,55 (dd, 0,5H), 3,24 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 6,84 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 9,18 (s, 0,5H), 9,73 (s, 0,5H).

100 мг (0,3 ммоль) 4-(4-хлор-3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-пентаналу, 48 мг (0,3 ммоль) 5-аміно-2-метилхіназоліну і 0,1 мл тетраетилату титану перемішують в 9 мл толуолу 2 год. при 100°C. Після охолодження виливають на воду і енергійно перемішують. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз екстрагують етилацетатом. Сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють в вакуумі і одержують 130 мг 4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-1-[(2-метилхіназолін-5ил)іміно]-2-(трифторметил)-пентан-2-олу у вигляді вихідного продукту. До 130 мг сирого іміну в 6 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при -30°C додають по краплях 3 мл (3 ммоль) 1 М розчину бортриброміду. Залишають нагріватися протягом 3 годин до -5°C. Вихідну суміш змішують з нас. розчином NaHCO<sub>3</sub>, фази розділяють, водну фазу екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні фази висушують (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують в вакуумі. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 0-75%) дає 30 мг у вигляді суміші сполуки зазначеної в заголовку і (5α,6α,8α)-3-хлор-2-фтор-8-метил-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол (прикл.23). Препаративна тонкошарова хроматографія на амінофазі (Merck) з етилацетат/метанол/триетиламін 25:3:1 дає 5 мг продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 1,43 (d, 3H), 1,79 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,44 (qdd, 1H), 5,02 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 9,55 (s, 1H).

Приклад 15



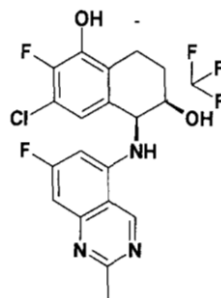
(5α,6α,8β)-3-хлор-2-фтор-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-1-метокси-8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-6-ол

Аналогічно прикладу 14 піддають взаємодії 100 мг (0,3 ммоль) 4-(4-хлор-3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу, 54 мг (0,3 ммоль) 5-аміно-7-фтор-2-метилхіназоліну і 0,1 мл тетраетилату титану до одержання 4-(4-хлор-3-фтор-2-метокси-феніл)-1-[(7-фтор-2-

метилхіназолін-5ил)іміно]-2-(трифторметил)-пентан-2-олу. 150 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 14 при -30°C з 2,5 мл (2,5 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 50%) і наступна препаративна тонкошарова хроматографія на амінофазі (Merck) з етилацетат/метанол/триетиламін 25:3:1 дає 3,4 мг продукту і 3 мг дигідрокси сполуки прикл. 16.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 1,41 (d, 3H), 1,94 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,45 (ddq, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,91 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,54 (br, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 9,62 (s, 1H).

Приклад 16

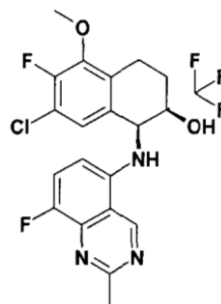


(5α,6α,8β)-3-хлор-2-фтор-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

У вигляді продукту з прикл. 15 після хроматографічного розділення одержують:

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 1,44 (d, 3H), 1,81 (dd, 1H), 2,49 (dd, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,42 (qdd, 1H), 4,94 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 9,90 (s, 1H).

Приклад 17



(5α,6α,8β)-3-хлор-2-фтор-5-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]

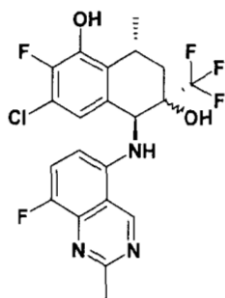
1-метокси-8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-6-ол

Аналогічно прикладу 14 піддають взаємодії 100 мг (0,3 ммоль) 4-(4-хлор-3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-пентаналу, 53 мг (0,3 ммоль) 5-аміно-8-фтор-2-метилхіназоліну і 0,1 мл тетраетилату титану до одержання 4-(4-хлор-3-фтор-2-метокси-феніл)-1-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5ил)іміно]-2-(трифторметил)-пентан-2-олу. 140 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 14 при -30°C з 2,5 мл (2,5 ммоль)

1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 50%) і наступна препаративна тонкошарова хроматографія на амінофазі (Merck) з етилацетат/метанол/триетиламін 25:3:1 дає 3 мг продукту і 16 мг дигідрокси сполуки прикл. 18.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  = 1,40 (d, 3H), 1,96 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,45 (ddq, 1H), 4,01 (s, 3H), 5,92 (br, 1H), 6,59 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 9,60 (s, 1H).

Приклад 18



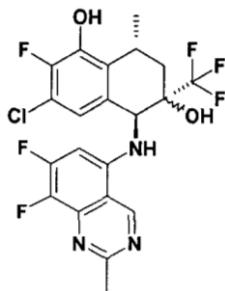
(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-3-хлор-2-фтор-5-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]  
8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

У вигляді продукту з прикл. 17 після хроматографічного розділення одержують:

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,35 (d, 3H), 1,78 (dd, 1H), 2,36 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,28 (qdd, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H).

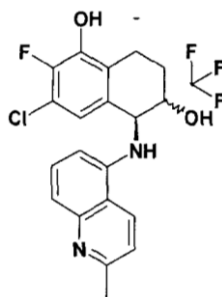
Аналогічно можуть бути одержані:

Приклад 19



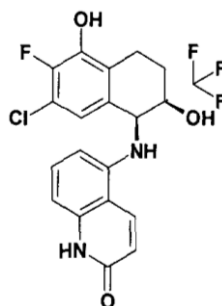
(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-3-хлор-5-[(7,8-дифтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-2-фтор-8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

і  
Приклад 20



(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-3-хлор-2-фтор-8-метил-5-[-2-метилхінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Приклад 21



5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-хлор-2,5-дигідрокси-6-фтор-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]-аміно}-хінолін-2(1H)-он

Аналогічно прикладу 14 піддають взаємодії 100 мг (0,3 ммоль) 4-(4-хлор-3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-пентаналу, 48 мг (0,3 ммоль) 5-амінохінолону і 0,1 мл тетраетилату титану до одержання 5-[(4-(4-хлор-3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентиліден)аміно]хінолін-2(1H)-ону. 130 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 14 при  $-30^\circ\text{C}$  з 2,5 мл (2,5 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 50%) і наступна препаративна тонкошарова хроматографія на амінофазі (Merck) з етилацетат/метанол/триетиламін 25:3:1 і препаративна ВЕРХ дає 11 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,38 (d, 3H), 1,84 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 3,36 (qdd, 1H), 5,09 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 8,19 (d, 1H).

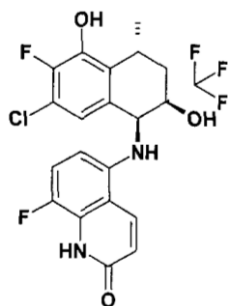
Приклад 21A/21B

5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-хлор-2,5-дигідрокси-6-фтор-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]-аміно}-хінолін-2(1H)-он розщеплюється за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (Chiracel OD 20мк) в енантіомерно чисті сполуки:

енантіомер 1: аналітична ВЕРХ:  $R_t$ =8,5 хв. (Chiralpak AD 5 мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 5%=>95% в 20 хв, 1 мл/хв. плинність)

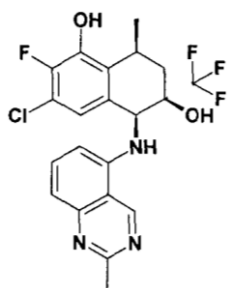
енантіомер 2: аналітична ВЕРХ:  $R_t$ =9,6 хв. (Chiralpak AD 5мк, 250x4,6 мм, 10 гексан/етанол 5%=>95% в 20 хв, 1 мл/хв. плинність)

Аналогічно може бути одержаний:  
Приклад 22



5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-хлор-2,5-дигідрокси-6-фтор-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]-аміно-8-фторхінолін-2(1H)-он

Приклад 23

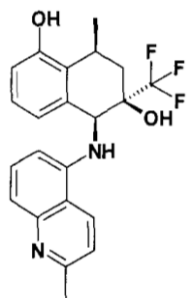


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-3-хлор-2-фтор-8-метил-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Препаративна тонкошарова хроматографія суміші діастереомерів з прикл. 14 на амінофазі (Merck) з етилацетат/метанол/триетиламін 25:3:1 дає 3 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,54 (d, 3H), 2,17 (dd, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 5,21 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 9,60 (s, 1H).

Приклад 24



(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-метил-5-[-2-метилхінолін-5-іл]аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

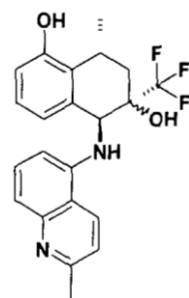
2-гідрокси-4-(2-метоксифеніл)-2-(трифторметил)пентанал:

складний етиловий ефір 4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пент-4-

єнової кислоти може бути одержаний аналогічно прикладу 14 з ацетилхлориду і 2-хлорфенолу. Послідовність реакції з воднем над палладієм на вугіллі і алюмогідрид літію аналогічно прикладу 14 дає в цьому випадку суміш з 2-гідрокси-4-(2-метоксифеніл)-2-(трифторметил)пентаналу і 4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу, яка не була розділеною. Аналогічно прикладу 1 піддають взаємодії 160 мг суміші з 4-(3-хлор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу і 2-гідрокси-4-(2-метоксифеніл)-2-(трифторметил)пентаналу, 86 мг (0,55 ммоль) 5-аміно-2-метилхіноліну і 0,3 мл тетраетилату титану до одержання відповідних імінів. 230 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 1 при  $-30^\circ\text{C}$  з 4 мл (4 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільових продуктів. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 50%) і наступна препаративна тонкошарова хроматографія на силікагелі з гексан/2-пропанол 17% дозволяє розділення окремих продуктів.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  = 1,61 (d, 3H), 2,24 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,43 (qdd, 1H), 4,68 (br, 1H), 5,17 (br, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 8,07 (d, 1H).

Приклад 25 ZK 350663

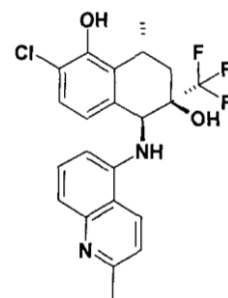


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-метил-5-[-2-метилхінолін-5-іл]аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

У вигляді продукту з прикл. 24 після хроматографічного розділення одержують:

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  = 1,51 (d, 3H), 1,98 (dd, 1H), 2,48 (dd, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 4,69 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 8,12 (d, 1H).

Приклад 26 ZK 350661

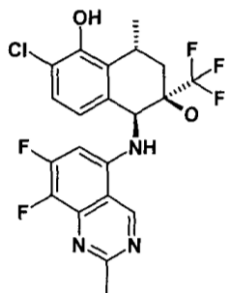


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-метил-5-[-2-метилхінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

У вигляді продукту з прикл. 24 після хроматографічного розділення одержують:

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1,47 (d, 3H), 2,00 (dd, 1H), 2,47 (dd, 1H), 2,73 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 5,03 (d, 1H), 5,82 (br, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 8,06 (d, 1H).

Приклад 27



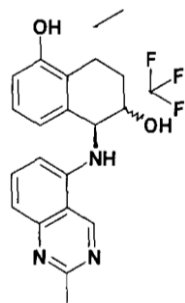
(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-метил-5-[-2-метилхінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 1 піддають взаємодії 100 мг суміші з 4-(3-хлор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентаналу і 2-гідрокси-4-(2-метоксифеніл)-2-(трифторметил)пентаналу, 80 мг (0,42 ммоль) 5-аміно-7,8-дифтор-2-метилхіназоліну і 0,3 мл тетраетилату титану до одержання відповідних імінів. 180 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 1 при  $-30^\circ\text{C}$  з 4 мл (3 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільових продуктів. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 50%) і наступна препаративна тонкошарова хроматографія на силікагелі з гексан/2-пропанол 17% дає 7 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1,45 (d, 3H), 1,94 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 4,85 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 9,23 (s, 1H).

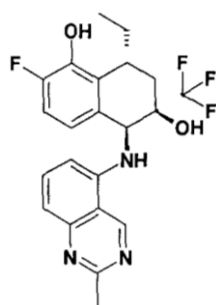
Аналогічно може бути одержаний:

Приклад 28



(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-5-[2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Приклад 29



(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-2-фтор-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексанал:

29,04 г (3-фтор-2-метокси-феніл)-борної кислоти, 25 г 2-бром-1-бутен і тетракіс (трифенілфосфін) палладій розчиняють в 174 мл толуолу і 17,4 мл 1-пропанолу. Суміш нагрівають протягом 5 годин в закритій ємності до  $120^\circ\text{C}$  і після охолодження додають в воду. Водну фазу тричі екстрагують простим діетиловим ефіром, об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином хлориду натрію і висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після обережно видаленого розчинника залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/простий діетиловий ефір). Одержують 16,6 г (49,7%) 6-(бут-1-ен-2-іл)-2-фтороанізол. До 4,0 г (22,2 ммоль) 6-(бут-1-ен-2-іл)-2-фтороанізолу і 2,8 г молекулярного сита в 5,85 мл (44,4 ммоль) етилтрифторпівурату додають по краплях при  $0^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин 1005 мг (1,1 ммоль)  $[\text{Cu}(\text{S,S})\text{-бисфеніл-оксазолін}](\text{H}_2\text{O})_2][(\text{SbF}_6)_2]$ , в 56 мл дихлорметану. Перемішують реакційну суміш 16 годин при  $0^\circ\text{C}$  і реакційну суміш очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат). Одержують 7,2 г (92,6%) енантіомерно збагаченого складного етилового ефіру (R)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекс-4-єн-2-ілової кислоти у вигляді E/Z суміші (E/Z співвідношення 2:1, E : при бл. 9%, Z : при бл. 58%). 9,3 г (26,6 ммоль) складного етилового ефіру (E/Z)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекс-4-єн-2-ілової кислоти розчиняють в 300 мл простого діетилового ефіру під аргонном і охолоджують до  $-15^\circ\text{C}$ . 2,02 г алюмогідриду літію додають порційно за 30 хвилин у вигляді твердої речовини і перемішують протягом наступної години, причому температуру підвищують до  $-5^\circ\text{C}$ . Після наступних 30 хвилин при  $-5^\circ\text{C}$  додають по краплях 4 мл етилацетату і суміш перемішують ще 10 хвилин. Виливають в суміш з льоду і насиченого розчину хлориду амонію і енергійно перемішують. Фази розділяють і екстрагують багаторазово етилацетатом і простим діетиловим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином хлориду натрію і висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчинник відганяють, і залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат). Одержують 5,9 г (72,6%) (E/Z)-4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил-гекс-4-еналу і 2,0 г (E/Z)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-трифторметил-гекс-4-ен-1,2-

діолу. 1,51 г (4,9 ммоль) (E/Z)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гекс-4-еналу розчиняють в 40 мл метанолу і 1,2 мл оцтової кислоти і додають 80 мг палладія на вугіллі (10%-ий). Суспензію збовтують під атмосферою водню при нормальному тиску до повної взаємодії. Суміш фільтрують крізь целіт, причому ретельно промивають повторно етилацетатом. Після видалення розчинника і розділення колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/простий діізопропіловий ефір 10-25%) одержують 530 мг енантіомерно збагаченого (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 0,77 (d, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,32 (dd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,97 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 8,99 (s, 1H) і 620 мг енантіомерно збагаченого (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 0,73 (d, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,35 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 6,84 (dd, 1H), 6,93-6,99 (m, 2H), 9,67 (s, 1H).

113мг (0,37 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 103 мг (0,37 ммоль) 5-аміно-2-метилхіназоліну і 0,2 мл тетраетилату титану перемішують в 15 мл толуолу 1,5 год. при 100°C. Після охолодження виливають на воду і енергійно перемішують. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз екстрагують етилацетатом. Сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють в вакуумі і одержують 178 мг (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-1-[(2-метилхіназолін-5ил)іміно]-2-(трифторметил)гексан-2-олу у вигляді вихідного продукту. До 178 мг сирого іміну в 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додають по краплях при -20°C 1,6 мл (1,6 ммоль) 1 М розчину бортброміду. Залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують 1,5 години. Виливають в нас. розчин NaHCO<sub>3</sub>, фази розділяють, водну фазу екстрагують за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, об'єднані органічні фази висушують (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрують в вакуумі. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 50%) дає 20 мг продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300MHz, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,99 (t, 3H), 1,81 (ddq, 1H), 2,04 (m, 2H), 2,43 (dd, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,43 (dddd, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 9,63 (s, 1H).

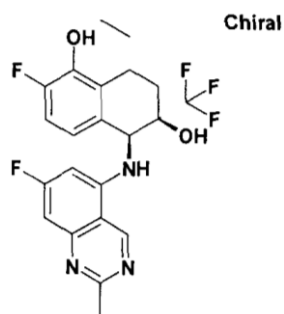
#### Приклад 29A/29B

(5α,6α,8β)-8-етил-2-фтор-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол розщеплюється за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD 5мк) в енантіомерно чисті сполуки:

(-)-енантіомер: аналітична ВЕРХ: R<sub>t</sub>=2,58 хв. (Chiralpak AD 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 25%, 1 мл/хв. плинність)

(+)-енантіомер: аналітична ВЕРХ: R<sub>t</sub>=5,53 хв. (Chiralpak AD 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 25%, 1 мл/хв. плинність)

#### Приклад 30A



(5S,6R,8R)-8-етил-2-фтор-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

(R,R)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексанал:

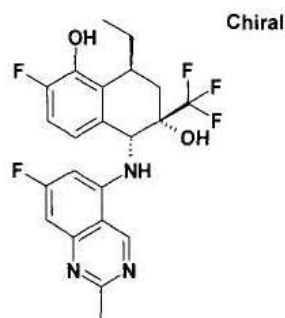
До 4,0 г (22,2 ммоль) 6-(бут-1-ен-2-іл)-2-фторанізолу і 2,8 г молекулярного сита в 5,85 мл (44,4 ммоль) етилтрифторпіврату додають по краплях при 0°C за 30 хвилин 1005 мг (1,1 ммоль) [Cu(R,R)-2,2-біс(4,5-дигідро-4-трет-бутилоказолін-2-іл)пропану (H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](SbF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, комплекс (J. Org. Chem. 1998, 63, 4541-4544) в 56 мл дихлорметану. Перемішують реакційну суміш 16 годин при 0°C і реакційну суміш очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат). Одержують 7,2 г (%) складного етилового ефіру (R)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекс-4-енової кислоти з надлишком енантіомерів більше 90% у вигляді E/Z суміші. Аналогічно прикладу 29 одержаний таким чином ненасичений складний ефір за допомогою алюмогідриду літію і водню під палладієвим каталізом переводять в майже енантіомерно чистий альдегід. 120 мг (0,4 ммоль) (R,R)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-

(трифторметил)гексанал і 75 мг (0,42 ммоль) 5-аміно-7-фтор-2-метилхіназоліну розчиняють в 10 мл толуолу і додають 0,1 мл (0,42 ммоль) етилату титану. Реакційну суміш нагрівають 2 години до 100°, після охолодження виливають в воду і енергійно перемішують. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз екстрагують етилацетатом. Сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють в вакуумі і одержують 205 мг (2R,4R)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-1-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5ил)іміно]-2-(трифторметил)-гексан-2-олу у вигляді вихідного продукту. Сирий імін розчиняють в 18 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і охолоджують до -40°C. 3,4 мл (3,4 ммоль) 1М розчину BBr<sub>3</sub> повільно додають по краплях в дихлорметан за 5 хв. і залишають нагріватися 1 годину до 0°C, через 30 хвилин при 0°C виливають в суміш з нас. NaHCO<sub>3</sub> і льоду. Багаторазово екстрагують етилацетатом, промивають насиченим розчином NaCl і сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Очищення колонковою хроматографією на силікагелі (150 мл) з етилацетатом дає 37 мг продукту (аналітична ВЕРХ: R<sub>t</sub>=9,2 хв. (Chiralcel OD 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 10%, 1 мл/хв. плинність)) у вигляді (-)-енантіомера. <sup>1</sup>H-ЯМР (300MHz, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,96 (t, 3H), 1,76 (ddq, 1H), 2,02 (dd, 1H), 2,06 (ddq, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 5,13 (s, 1H),



6,58 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 9,51 (s, 1H).

Приклад 30В



(5R,6S,8S)-8-етил-2-фтор-5-[(7-фторо-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол  
складний етиловий ефір 3-[1-(3-фтор-2-метоксибеніл)-циклопропіл]-2-оксопропіонової кислоти:

До 26 г (180 ммоль) 2,6-дифторанізоли і 14,6 мл (198 ммоль) циклопропілціаніду в 500 мл толуолу при 0°C за 40 хв. додають по краплях 396 мл 0,5 молярного (198 ммоль) розчину біс-(триметилсиліл)-аміду калію в толуолі. Перемішують 18 годин при кімнатній температурі і змішують при охолодженні льодом з водою і 1М сірчаної кислоти. Органічну фазу відокремлюють і водну фазу багаторазово екстрагують етилацетатом. Промивають розсолем, висушують за допомогою сульфату натрію і концентрують в вакуумі. Після хроматографічного очищення на силікагелі (гексан/етилацетат 10%-20%) одержують 12,7 г 1-(3-фтор-2-метоксибеніл)-циклопропілнітрилу. 12,7 г (66,1 ммоль) нітрилу повільно змішують в толуол при -78°C з 82,7 мл (99,2 ммоль) розчин (20% в толуолі) гідриду діізобутилалюмінію і через 3 год. при -78°C додають по краплях 11,1 мл ізопропанолу. Залишають нагріватися до -5°C і додають 150 мл 10%-ого водного розчину винної кислоти. Після розведення простим ефіром сильно перемішують, органічну фазу відокремлюють і водну фазу багаторазово екстрагують етилацетатом. Промивають розсолем, висушують за допомогою сульфату натрію і концентрують в вакуумі. Одержують 11,8 г альдегіду у вигляді жовтої олії. Розчин 16,3 г (60,7 ммоль) складного етилового ефіру 2-діетилфосфоно-2-етоксиоцтової кислоти в 60 мл тетрагідрофурану змішують при охолодженні льодом протягом 20 хвилин з 33,4 мл (66,8 ммоль) 2 М розчину діізопропіламіду літію в тетрагідрофурани-гептан-толуолі і перемішують 30 хвилин при 0°C. Протягом 30 хвилин додають по краплях розчин 11,8 г (60,7 ммоль) І в 61 мл тетрагідрофурану при 0°C. Через 20 годин при КТ додають крижану воду і багаторазово екстрагують за допомогою простого ефіру і етилацетату. Промивають насиченим розчином хлориду амонію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Вихідний продукт омилують з 170 мл 2 М натрового лугу в 170 мл етанолу протягом 15 годин при кімнатній температурі. Одержують 13,9 г кислоти, яку перемішують з 87 мл 2 N сірчаної кислоти при 90°C протягом 16

годин. Після охолодження підлюговують карбонатом калію, промивають за допомогою простого ефіру і підкислюють соляною кислотою. Після екстракції етилацетатом, промивання насиченим розчином хлориду натрію і видалення розчинника одержують 10,2 г сирової кетокислоти. 10,2 г (40,6 ммоль)

3-[1-(3-фтор-2-метоксибеніл)-циклопропіл]-2-оксопропіонової кислоти і 4,5 мл (85,3 ммоль) сірчаної кислоти (96%-на) нагрівають в 200 мл етанолу одну годину в колбі зі зворотним холодильником. Вихідну суміш концентрують в вакуумі, залишок додають в крижану воду і підлюговують насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Багаторазово екстрагують складним ефіром оцтової кислоти, промивають насиченим розчином хлориду натрію, висушують (сульфат натрію) і концентрують в вакуумі. Після хроматографічного очищення на силікагелі (гексан/етилацетат 20%) одержують 9,6 г складного етилового ефіру 3-[1-(3-фтор-2-метоксибеніл)-циклопропіл]-2-оксопропіонової кислоти.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,90 (m, 4H), 1,29 (t, 3H), 3,09 (s, 2H), 3,99 (d, 3H), 4,20 (q, 2H), 6,87 (ddd, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 7,07 (d, 1H).

3-[1-(3-фтор-2-метоксибеніл)-циклопропіл]-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропанал

9,6 г (34,3 ммоль) складного етилового ефіру 3-[1-(3-фтор-2-метоксибеніл)-циклопропіл]-2-оксопропіонової кислоти і 34,5 мл (233 ммоль) (трифторметил)-триметилсилану в 343 мл ДМФ змішують з 46,9 г карбонату цезію при 0°C. Перемішують 2 год. при 0°C і потім реакційну суміш додають в воду. Багаторазово екстрагують складним ефіром оцтової кислоти, промивають насиченим розчином хлориду натрію, висушують за допомогою сульфату натрію і концентрують в вакуумі. Після хроматографічного очищення на силікагелі (гексан/етилацетат 10%-40%) одержують 10,4 г складного етилового ефіру 3-[1-(3-фтор-2-метоксибеніл)-циклопропіл]-2-гідрокси-2-(трифторметил)-пропанової кислоти у вигляді жовтої олії. Цю олію змішують в 297 мл простого діетилового ефіру при 0°C з 2,25 г (59,4 ммоль) алюмогідриду літію і ще 1 годину перемішують при КТ. До вихідної суміші при 0°C обережно додають 20 мл насиченого розчину хлориду амонію і 15 хвилин сильно перемішують. Багаторазово екстрагують простим діетиловим ефіром, промивають насиченим розчином хлориду натрію, висушують за допомогою сульфату натрію і концентрують в вакуумі. Після хроматографічного очищення на силікагелі (гексан/етилацетат 10%-50%) одержують 5,6 г 3-[1-(3-фтор-2-метоксибеніл)-циклопропіл]-2-(трифторметил)-пропан-1,2-діолу. До 5,6 г (18,1 ммоль) діолу в 100 мл дихлорметану і 61 мл ДМСО додають 12,4 мл (89 ммоль) триетиламіну і порційно за 10 хв. 11 г (70 ммоль) піридинового SO<sub>3</sub> комплексу. Перемішують протягом 3 годин і додають насичений розчин хлориду амонію. Суміш перемішують наступні 15 хв., фази розділяють і екстрагують за допомогою дихлорметану. Промивають водою і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють в вакуумі і після хроматографічного очищення на силікагелі (гексан/етилацетат, 0-50%) одержують 5,9 г продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,68-0,76 (m, 2H), 0,90-1,02 (m, 2H), 2,03 (d, 1H), 2,91 (d, 1H), 3,85 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,87 (ddd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 9,26 (s, 1H).

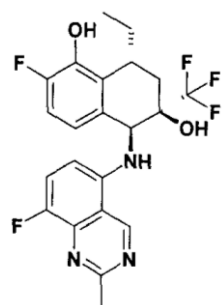
Аналогічно прикладу 29 з 800 мг (2,61 ммоль) 3-[1-(3-фтор-2-метоксифеніл)-циклопропіл]-2-гідрокси-2-(трифторметил)пропаналу і 500 мг (2,82 ммоль) 5-аміно-7-фтор-2-метилхіназоліну одержують кількісно 1-[(7-фтор-2-метилхіназол-5-іл)іміно]-3-[1-(3-фтор-2-метоксифеніл)-циклопропіл]-2-(трифторметил)пропан-2-ол. Обробка за допомогою 24 мл (24 ммоль) розчину BBr<sub>3</sub> і наступна дефлегмація протягом 14 годин дає 55 мг (1R,2S,Z) 4-етилден-6-фтор-1-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2,5-діолу після хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат від 25 до 50%) і препаративної хіральної ВЕРХ на Chiralcel OD-H 5мк (аналітична ВЕРХ: R<sub>t</sub>=10,4 хв. (Chiralcel OD 10 мк, 250x4,6 мм, гексан /етанол 7%, 1 мл/хв. плинність) у вигляді (+)-енантіомера.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300MHz, CD<sub>3</sub>OD); δ = 1,77 (d, 3H), 2,57 (d, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,14 (d, 1H), 4,64 (s, 1H), 5,86 (q, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,77-6,97 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 9,57 (s, 1H).

20 мг (1R,2S,Z) 4-етилден-6-фтор-1-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2,5-діол розчиняють при КТ під N<sub>2</sub> в 1 мл етилацетату і 0,07 мл Et<sub>3</sub>N і змішують з 2 мг Pd-C (10%). Суміш збовтують 2 год. під атмосферою водню; (H<sub>2</sub>-поглинання: 17 мл) і реакційну суміш фільтрують крізь целіт, причому ретельно піддають наступному промиванню за допомогою ЕА. Концентрують до прибл. 4 мл і перемішують 3 години з 40 мг активованого MnO<sub>2</sub>. реакційну суміш фільтрують крізь целіт, піддають наступному промиванню етилацетатом і концентрують. Препаративна тонкошарова хроматографія на силікагелі (гексан/2-пропанол 15%) дає 2 мг цільового продукту у вигляді жовтої олії.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300MHz, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,96 (t, 3H), 1,76 (ddq, 1H), 2,02 (dd, 1H), 2,06 (ddq, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 9,51 (s, 1H) і 1 мг іншого діастереомера.

Приклад 31



(5α,6α,8β)-8-етил-2-фтор-5-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 29 піддають взаємодії 123 мг (0,40 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 72

мг (0,60 ммоль) 5-аміно-8-фтор-2-метилхіназоліну і 0,22 мл тетраетилату титану до одержання (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-1-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)гексан-2-олу. 170 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 29 при -30°C з 2,8 мл (2,8 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Після хроматографічного очищення на силікагелі (дихлорметан/етилацетат 0-40%) одержують 21 мг продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300MHz, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,97 (t, 3H), 1,77 (m, 1H), 2,03 (dd, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,42 (dddd, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 9,63 (s, 1H).

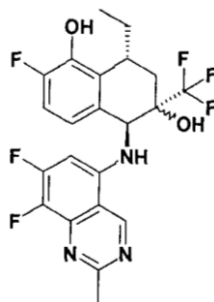
Приклад 31A/31B

(5α,6α,8β)-8-етил-2-фтор-5-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол розщеплюється за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (Chiralcel OD-H 5мк) в енантімерно чисті сполуки:

(+)-енантіомер: аналітична ВЕРХ: R<sub>t</sub>=4,13 хв. (Chiralcel OD-H 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 10%, 1 мл/хв. плинність)

(-)-енантіомер: аналітична ВЕРХ: R<sub>t</sub>=10,28 хв. (Chiralcel OD-H 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 10%, 1 мл/хв. плинність)

Приклад 32



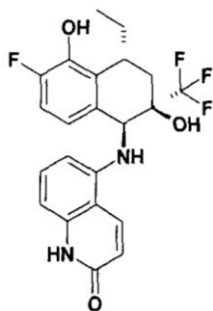
(5α,6α,8β)-5-[(7,8-дифтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-8-етил-2-фтор-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 29 піддають взаємодії 138 мг (0,45 ммоль) (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гекстаналу, 89 мг (0,45 ммоль) 5-аміно-7,8-дифтор-2-метилхіназоліну і 0,24 мл тетраетилату титану до одержання (2R\*,4S\*)-1-[(7,8-дифтор-2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-(трифторметил)-пентан-2-олу.

210 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 29 при -30°C з 3,5 мл (3,5 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Після хроматографічного очищення на силікагелі (дихлорметан/етилацетат 0-40%) одержують 21 мг продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300MHz, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,97 (t, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,04 (dd, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 9,56 (s, 1H).

Приклад 33

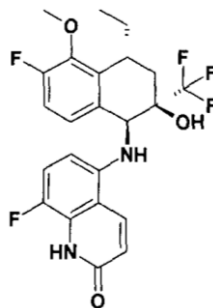


5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-хінолін-2(1H)-он

Аналогічно прикладу 29 піддають взаємодії 300 мг (0,97 ммоль) (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекстаналу, 132 мг (0,97 ммоль) 5-аміно-хінолін-2(1H)-ону і 0,44 мл тетраетилату титану до одержання 5-((2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно}хінолін-2(1H)-ону. 250 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 29 при -20°C з 2 мл (2 ммоль) 1 M розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Препаративна тонкошарова хроматографія на силікагелі (гексан/2-пропанол 17%) дає 11,5 мг цільового продукту

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD);  $\delta$  = 0,97 (t, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,96-2,15 (m, 2H), 2,40 (dd, 1H), 3,42 (dddd, 1H), 5,03 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 8,23 (d, 1H).

Приклад 34



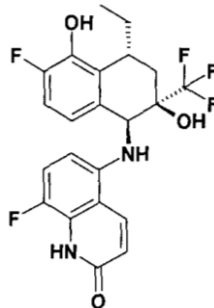
5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-фтор-2-гідрокси-5-метокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-8-фторхінолін-2(1H)-он

Аналогічно прикладу 29 конденсують 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексанал і 5-аміно-8-фторхінолін-2(1H)-он до одержання 8-фтор-5-((4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно}хінолін-2(1H)-ону. Взаємодія з 1 M розчину бортриброміду після колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат 33-100%) і препаративної ВЕРХ дає як цільовий продукт, так і прості метилові ефіри розщеплених сполук прикладу 35 і 44.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD);  $\delta$  = 0,92 (t, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,02 (dd, 1H), 2,32 (dd,

1H), 3,65 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,94 (s, 1H), 6,33 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H).

Приклад 35



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-8-фторхінолін-2(1H)-он

Як продукт з прикл. 34 після хроматографічного розділення одержують:

<sup>1</sup>H-ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD);  $\delta$  = 0,93 (t, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,85 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H).

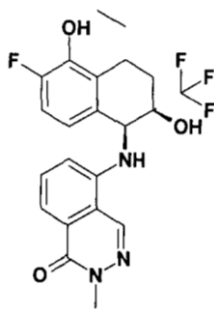
Приклад 35A/35B

5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-8-фторхінолін-2(1H)-он розщеплюється за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (Chiralcel OD-H 5мк) в енантімерно чисті сполуки:

(-)-енантімер: аналітична ВЕРХ: R<sub>f</sub>=7,29 хв. (Chiralpak AD-H 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 5=>50% (20'), 1 мл/хв. плинність)

(+)-енантімер: аналітична ВЕРХ: R<sub>f</sub>=8,90 хв. (Chiralpak AD-H 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 5=>50% (20'), 1 мл/хв. плинність)

Приклад 36



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-2-метилфталазин-1-он

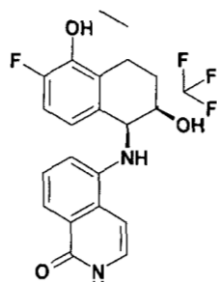
Аналогічно прикладу 29 піддають взаємодії 265 мг (0,86 ммоль) 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексанал, 150 мг (0,86 ммоль) 5-аміно-2-метилфталазин-1-он і 0,42 мл тетраетилату титану до одержання 5-((4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно}-2-метилфталазин-1-ону. 410 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 29 при -20°C з 3,5 мл

(3,5 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/складний ефір оцтової кислоти 50%) і наступна препаративна тонкошарова хроматографія на силікагелі з дихлорметан/метанол 9:1 дає 10 мг продукту і 8,6 мг  $8\alpha$  сполуки (приклад 45).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 0,85 (t, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,90 (dd, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,29 (dd, 1H), 3,29 (dddd, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,89 (s, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,51 (m, 2H), 8,43 (s, 1H).

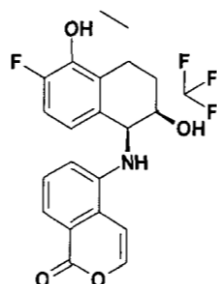
Аналогічно можуть бути одержані:

Приклад 37



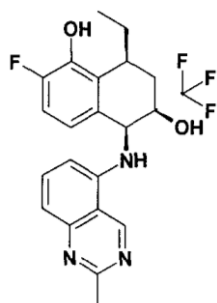
5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-ізохінолін-(2H)-он і

Приклад 38



5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-Фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]ізохромен-1-он

Приклад 39

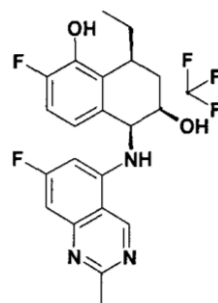


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-етил-2-фтор-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Одержують аналогічно прикладу 29 з відповідного (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,14 (t, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,15 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 9,63 (s, 1H).

Приклад 40

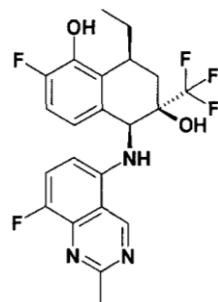


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-етил-2-фтор-5-[(7-фторо-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Одержують аналогічно прикладу 30 з відповідного (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ );  $\delta$  = 1,05 (t, 3H), 1,92-1,99 (m, 2H), 2,15 (dd, 1H), 2,25 (dd, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 5,43 (d, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,69 (s, 1H).

Приклад 41



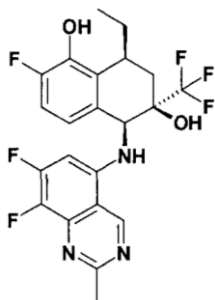
(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-етил-2-фтор-5-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 31 піддають взаємодії 123 мг (0,40 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 72 мг (0,60 ммоль) 5-аміно-8-фтор-2-метилхіназоліну і 0,22 мл тетраетилату титану до одержання (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-1-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)гексан-2-олу. 170 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 31 при  $-30^\circ\text{C}$  з 2,8 мл (2,8 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Після хроматографічного очищення на силікагелі (дихлорметан/етилацетат 0-40%) одержують 68 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,14 (t, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,09 - 2,15 (m, 2H), 2,43 (dd, 1H), 2,83

(s, 3H), 3,10 (m, 1H), 5,21 (s, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 9,67 (s, 1H).

Приклад 42



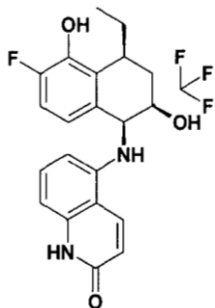
(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-5-[(7,8-дифтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-8-етил-2-фтор-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 32 піддають взаємодії 138 мг (0,45 ммоль) (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекстаналу, 89 мг (0,45 ммоль) 5-аміно-7,8-дифтор-2-метилхіназоліну і 0,24 мл тетраетилату титану до одержання

(2R\*,4S\*)-1-[(7,8-дифтор-2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-(трифторметил)-пентан-2-олу. 210 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 32 при -30°C з 3,5 мл (3,5 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Після хроматографічного очищення на силікагелі (дихлорметан/етилацетат 0-40%) одержують 41 мг продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD);  $\delta$  = 1,14 (t, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,09 - 2,20 (m, 2H), 2,42 (dd, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 9,62 (s, 1H).

Приклад 43



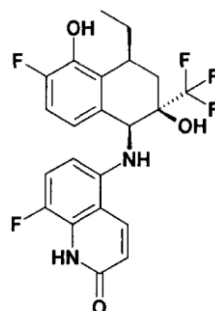
5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]хінолін-2(1H)-он

Аналогічно прикладу 29 піддають взаємодії 300 мг (0,97 ммоль) (2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекстаналу, 132 мг (0,97 ммоль) 5-аміно-хінолін-2(1H)-ону і 0,44 мл тетраетилату титану до одержання 5-[[[(2R\*,4S\*)-4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]хінолін-2(1H)-ону. 250 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 29 при -20°C з 2 мл (2 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту.

ту. Препаративна тонкошарова хроматографія на силікагелі (гексан/2-пропанол 17%) дає 15,4 мг цільового продукту

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD);  $\delta$  = 1,13 (t, 3H), 1,97 (m, 1H), 2,08-2,15 (m, 2H), 2,43 (dd, 1H), 3,09 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 8,23 (d, 1H).

Приклад 44



5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фторхінолін-2(1H)-он

Як продукт з прикл. 34 після хроматографічного розділення одержують:

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD);  $\delta$  = 1,07 (t, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,00-2,13 (m, 2H), 2,17 (s, 1H), 2,37 (dd, 1H), 3,04 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H).

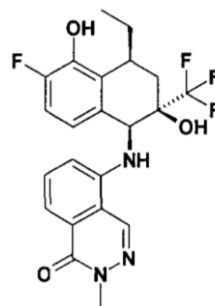
Приклад 44A/44B

5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фторхінолін-2(1H)-он розщеплюється за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (Chiralcel OD-H 5мк) в енантімерно чисті сполуки:

(-)-енантімер: аналітична ВЕРХ: R<sub>t</sub>=7,53 хв. (Chiralpak AD-H 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 5=>50% (20'), 1 мл/хв. плинність)

(+)-енантімер: аналітична ВЕРХ: R<sub>t</sub>=10,10 хв. (Chiralpak AD-H 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 5=>50% (20'), 1 мл/хв. плинність)

Приклад 45



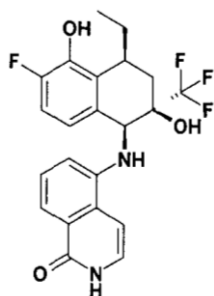
5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-2-метилфалазин-1-он

Як продукт з прикл. 36 після хроматографічного розділення одержують:

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,01 (t, 3H), 1,83 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,02 (dd, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,44 (s, 1H).

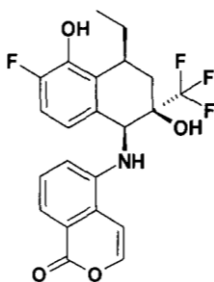
Аналогічно можуть бути одержані:

Приклад 46



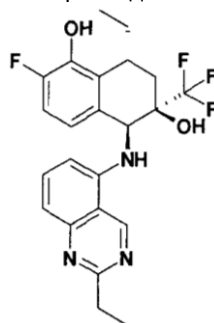
5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-ізохінолін-(2H)-он

Приклад 47



5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-ізохромен-1-он

Приклад 48



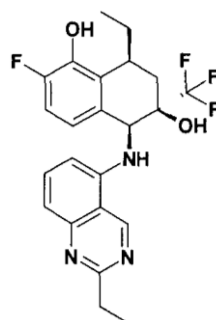
(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-5-[(2-етилхіназолін-5-іл)аміно]-2-фтор-8-пропіл-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 31 піддають взаємодії 112 мг (0,37 ммоль) (4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 60 мг (0,37 ммоль) 5-аміно-2-етилхіназоліну і 0,2 мл тетраетила титану до одержання 1-[(2-етилхіназолін-5-іл)іміно]-4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-(трифторметил)гексан-2-олу. 280 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 31 при  $-20^\circ\text{C}$  з 2,4

мл (2,4 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Після хроматографічного очищення на силікагелі (етилацетат) одержують 4 мг цільового продукту і 11 мг 8 $\alpha$  сполуки (приклад 49).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 0,99 (t, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,80 (m, 1H), 2,04 (dd, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H), 3,08 (q, 2H), 3,42 (dddd, 1H), 5,17 (s, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 9,64 (s, 1H).

Приклад 49

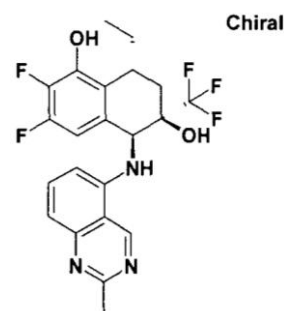


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-5-[(2-етилхіназолін-5-іл)аміно]-2-фтор-8-пропіл-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Як продукт з прикл. 36 після хроматографічного розділення одержують:

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 0,14 (t, 3H), 1,45 (t, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,13 (t, 1H), 2,15 (dd, 1H), 2,46 (dd, 1H), 3,07 (q, 2H), 3,10 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 9,66 (s, 1H).

Приклад 50



(5S,6R,8R)-8-етил-2,3-дифтор-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

4-(3,4-дифтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексанал:

До 20 г (153,7 ммоль) 2,3-дифторфенолу в 150 мл дихлорметану і 17,5 мл піридину при  $0^\circ\text{C}$  додають по краплях 14 мл (161 ммоль) хлориду пропіонової кислоти. Перемішують суміш протягом двох годин і додають 100 мл 2 М соляної кислоти. Екстрагують за допомогою дихлорметану і промивають водою. Після висушування над сульфатом натрію і видалення розчинника в вакуумі одержують 30,1 г 2,3-дифторфенолового складного ефіру пропіонової кислоти. 30,1 г (161 ммоль) 2,3-дифторфенолового складного ефіру пропіонової

кислоти в 16 мл 1,2-дихлорбензолу додають по краплях до 21,5 г (161 ммоль) трихлориду алюмінію в 16 мл 1,2-дихлорбензолу і по закінченні суміш перемішують протягом 6 годин при 100°C. Залишають охолоджуватися, розбавляють дихлорметаном і виливають обережно в суміш з 2 М соляної кислоти і льоду. Фази розділяють, екстрагують за допомогою дихлорметану, промивають насиченим розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 10-20%) очищують і одержують 21,5 г 1-(3,4-дифтор-2-гідроксифеніл)пропан-1-ону. 21,4 г (115 ммоль) 1-(3,4-дифтор-2-гідроксифеніл)пропан-1-ону розчиняють в 170 мл ацетону і додають 29,5 г карбонату калію і 13 мл (209 ммоль) метилідодиду. Суміш 4 години кип'ятять в колбі зі зворотним холодильником, 12 годин перемішують при кімнатній температурі і по закінченні в значній мірі видаляють розчинник. Залишок виливають в воду і екстрагують простим діетиловим ефіром. Промивають водою, сушать над сульфатом натрію і після видалення розчинника в вакуумі одержують 21,2 г 1-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)пропан-1-он. 31,2 г (476 ммоль) цинкового пилю і 740 мг (2,65 ммоль) хлориду свинцю(II) суспендують в 320 мл ТГФ і при 0°C додають 30 мл (265 ммоль) дибромметану. Перемішують в наступні 30 хвилин при кімнатній температурі і додають по краплях при 0°C 53 мл (53 ммоль) 1 М розчину хлориду титану (IV) в дихлорметані. Охолоджувальну ванну видаляють і через годину реакційну суміш знову охолоджують до 0°C. 10,6 г (53 ммоль)

1-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)пропан-1-ону додають по краплях в 106 мл ТГФ. Перемішують протягом години при кімнатній температурі. Розбавляють простим діетиловим ефіром і реакційну суміш обережно додають в суміш з 4 М соляної кислоти і льоду. Фази розділяють, екстрагують простим діетиловим ефіром, промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/простий діізопропіловий ефір 20-40%) очищують і одержують 4,3 г 2,3-дифтор-6-(1-метилпропіл)анізолу. До 23,6 г (119 ммоль) 2,3-дифтор-6-(1-метилпропіл)анізолу, 31,4 мл (238 ммоль) етилтрифторпірувату і 10 г молекулярного сита при 0°C протягом 30 хвилин додають по краплях 2,58 г (2,98 ммоль)  $[\text{Cu}(\text{R},\text{R})\text{-біс-трет-бутил-оксазолін}](\text{H}_2\text{O})_2(\text{SbF}_6)_2$ , в 85 мл дихлорметану. Перемішують реакційну суміш 16 годин при 0°C і реакційну суміш очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат 0-10%). Одержують 16,7 г складного етилового ефіру (R)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекс-4-єн-1-ової кислоти у вигляді E/Z суміші з надлишком енантіомерів більше 80%. 16,7 г (45,3 ммоль) складного етилового ефіру E/Z-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекс-4-єн-1-ової кислоти охолоджують в 600 мл простого діетилового ефіру до -5°C і протягом 10 хвилин порційно додають 3,44 мг (90,7 ммоль) твердого алюмогідриду літію. Перемішують 2 години при

кімнатній температурі і виливають в насичений розчин хлориду амонію. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз екстрагують етилацетатом. Промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють в вакуумі і таким чином одержують 13,9 сирого E/Z-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-(трифторметил)-гекс-4-єн-1,2-діолу. 16 г (49 ммоль) (E/Z-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-(трифторметил)-гекс-4-єн-1,2-діолу розчиняють в 680 мл метанолу і 9,4 мл оцтової кислоти і додають 1,07 г палладія на вугіллі (10%-ий). Суспензію збовтують під атмосферою водню при нормальному тиску до повної взаємодії. Суміш фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Після видалення розчинника одержують 16,1 г сирого 4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-(трифторметил)-гексан-1,2-діолу у вигляді суміші діастереомерів. До 16,1 г (49 ммоль) 4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-(трифторметил)-гексан-1,2-діолу в 600 мл дихлорметану і 220 мл ДМСО додають 33,5 мл (242 ммоль) триетиламіну і порційно протягом 10 хв. 29,8 г (188 ммоль) піридинового  $\text{SO}_3$  комплексу. Перемішують протягом 3 годин і додають насичений розчин хлориду амонію. Суміш перемішують наступні 5 хвилин, фази розділяють і екстрагують за допомогою дихлорметану. Промивають водою і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють в вакуумі і після колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/простий діізопропіловий ефір 0-30%). Одержують 2,7 г (2R,4R)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  = 0,75 (t, 3H), 1,55 -1,73 (m, 2H), 2,30 (dd, 1H), 2,54 (dd, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 6,75-6,84 (m, 2H), 9,02 (s, 1H) і 3,9 г (2R,4S)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексанал.

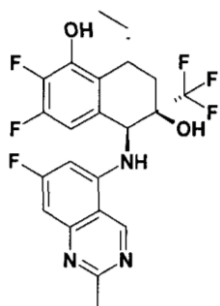
$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  0,71 (t, 3H), 1,50-1,70 (m, 2H), 2,33 (dd, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 6,75-6,86 (m, 2H), 9,69 (s, 1H).

300 мг (0,92 ммоль) (2R,4R)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу і 146 мг (0,92 ммоль) 5-аміно-2-метилхіназоліну розчиняють в 20 мл толуолу і 0,29 мл (0,92 ммоль) трет-бутилату титану і додають 0,1 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш нагрівають 2 години до 100°, після охолодження виливають в воду і енергійно перемішують. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз екстрагують етилацетатом. Промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють в вакуумі і одержують таким чином 349 мг (2R,4R)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-1-[(2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)гексан-2-олу у вигляді вихідного продукту. Сирий імін розчиняють в 35 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і охолоджують до -30°C. 6 мл (6 ммоль) 1М розчин  $\text{VBr}_3$  в дихлорметані за 5 хв. повільно додають по краплях і залишають на-

гріватися протягом 16 годин до кімнатної температури. Реакційний розчин виливають в суміш з насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і льоду. Багаторазово екстрагують етилацетатом, промивають насиченим розчином  $\text{NaCl}$  і сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Очищення колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/ізо-пропанол 0-10%) і наступне ВЕРХ розділення на хіральній стаціонарній фазі дає 70 мг продукту (аналітична ВЕРХ:  $R_t=8,36$  хв. (Chiralcel OD 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 5%, 1 мл/хв. плинність)) у вигляді (-)-енантіомера.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta = 0,93$  (t, 3H), 1,74 (ddq, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,38 (dd, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 9,57 (s, 1H).

Приклад 51



(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-2,3-дифтор-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 50 піддають взаємодії 137 мг (0,42 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 78 мг (0,44 ммоль) 5-аміно-7-фтор-2-метилхіназоліну і 0,2 мл тетраетилату титану до одержання 5-[(2R\*,4R\*)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-1-[(7-фтор-2-метилхінолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)гексан-2-олу. 121 мг хроматографічно очищеного іміну циклізують аналогічно прикладу 29 при -40°C з 2,5 мл (2,5 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Препаративна тонкошарова хроматографія на силікагелі (гексан/2-пропанол 15%) дає 25 мг цільового продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta = 0,99$  (t, 3H), 1,78 (ddq, 1H), 2,04 (dd, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 9,56 (s, 1H)

Приклад 51A/51B

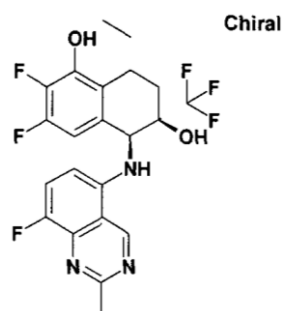
(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-2,3-дифтор-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (Chiralcel OD-H 5мк) розщеплюється в енантіомерно чисті сполуки:

(+)-енантіомер: аналітична ВЕРХ:  $R_t=5,14$  хв. (Chiralcel OD-H 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 5%=>20% (20 $^i$ ), 1 мл/хв. плинність)

(-)-енантіомер: аналітична ВЕРХ:  $R_t=8,56$  хв. (Chiralcel OD-H 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 5%=>20% (20 $^i$ ), 1 мл/хв. плинність)

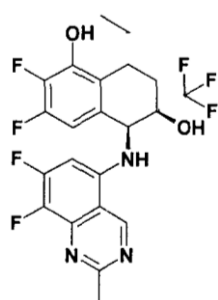
Аналогічно можуть бути одержані:

Приклад 52



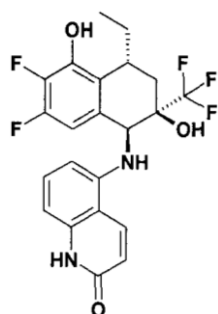
(5S,6R,8R)-8-етил-2,3-дифтор-5-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Приклад 53



(5S,6R,8R)-8-етил-2,3-дифтор-5-[(7,8-дифтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Приклад 54



5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6,7-дифтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}хінолін-2(1H)-он

Аналогічно прикладу 29 піддають взаємодії 210 мг (0,64 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 132 мг (0,97 ммоль) 5-амінохінолін-2(1H)-ону і 0,27 мл тетраетилату титану до одержання 5-[(2R\*,4R\*)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно}хінолін-2(1H)-ону. 234 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 29 при -40°C з 5 мл (5 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 33-100%) дає 25 мг цільового продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta = 0,92$  (t, 3H), 1,71 (ddq, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,96 (dd, 1H), 2,34 (dd,



1H), 3,28 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 8,18 (d, 1H).

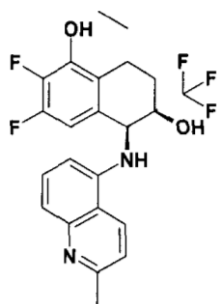
Приклад 54A /54B

5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6,7-дифтор-2,5-дигідрокси-6,7-дифтор-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]хінолін-2(1H)-он за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (Chiralpak OD-H 5мк) розщеплюється в енантіомерно чисті сполуки:

(-)-енантіомер: аналітична ВЕРХ:  $R_t$ =7,68 хв. (Chiralpak IA 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 10%, 1 мл/хв. плинність)

(+)-енантіомер: аналітична ВЕРХ:  $R_t$ =9,35 хв. (Chiralcel IA 5мк, 250x4,6 мм, гексан/етанол 10%, 1 мл/хв. плинність)

Приклад 55

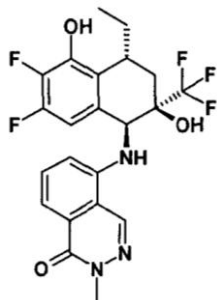


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-2,3-дифтор-5-[(2-метилхінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 29 піддають взаємодії 210 мг (0,64 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 132 мг (0,97 ммоль) 5-амінохінолін-2(1H)-ону і 0,27 мл тетраетилату титану до одержання 5-[(2R\*,4R\*)-4-(3,4-дифтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]хінолін-2(1H)-ону. 234 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 29 при -20°C з 2 мл (2 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Препаративна тонкошарова хроматографія на силікагелі (гексан/2-пропанол 17%) дає 15,4 мг цільового продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 0,92 (t, 3H), 1,76 (ddq, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,38 (dd, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,56 (t, 1H), 8,46 (d, 1H).

Приклад 56



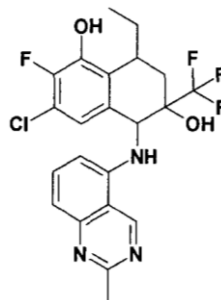
5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6,7-дифтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]фалазин-1-он

Аналогічно прикладу 29 піддають взаємодії 372 мг (1,14 ммоль) (2R\*,4R\*)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 200 мг (1,14 ммоль) 5-амінофалазин-1-ону і 0,36 мл тетра-трет.-бутилату титану до одержання 5-[(2R\*,4R\*)-4-(3,4-дифтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]фалазин-1-ону. 560 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 29 при -30°C з 11,8 мл (11,8 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Препаративна тонкошарова хроматографія на силікагелі (гексан/2-пропанол 17%) дає 249 мг цільового продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 0,92 (t, 3H), 1,70 (ddq, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,96 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,03 (s, 1H), 6,58 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,51 (s, 1H).

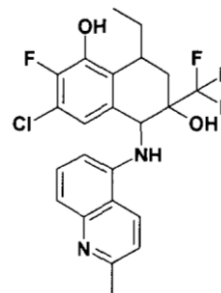
Аналогічно можуть бути одержані з 3-хлор-2-фторфенолу:

Приклад 57



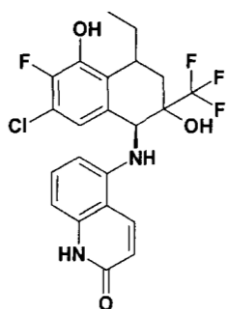
3-хлор-8-етил-2-фтор-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

і  
Приклад 58



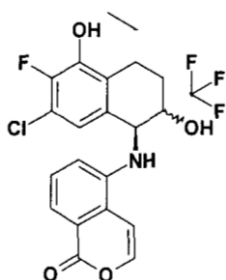
3-хлор-8-етил-2-фтор-5-[(7-фторо-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

і  
Приклад 59



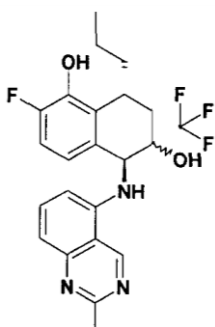
5-[(7-хлор-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно]хінолін-2(1H)-он

Приклад 60



5-[(7-хлор-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно]ізохромен-1-он

Приклад 61



(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-2-фтор-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-8-проп-1-іл-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гептанал:

До 25 г (213 ммоль) 2-фторфенол в 150 мл дихлорметану і 24 мл піридину при 0°C додають по краплях 21 мл (210 ммоль) хлориду оліїної кислоти. Перемішують суміш протягом двох годин і додають 100 мл 2 М соляної кислоти. Екстрагують за допомогою дихлорметану і промивають водою. Після висушування над сульфатом натрію і видалення розчинника в вакуумі одержують 40 г 2-фторфенілового складного ефіру оліїної кислоти. 40 г (213 ммоль) 2-фторфенілового складного ефіру оліїної кислоти в 22 мл 1,2-дихлорбензолу додають по краплях до 28 г (213 ммоль) трихло-

риду алюмінію в 25 мл 1,2-дихлорбензолу і по закінченні суміш перемішують протягом 20 годин при 100°C. Залишають охолоджуватися, розбавляють дихлорметаном і виливають обережно в суміш з 2 М соляної кислоти і льоду. Фази розділяють, екстрагують за допомогою дихлорметану, промивають насиченим розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 0-10%) очищують і одержують 20,7 г 1-(3-фтор-2-гідроксифеніл)бутан-1-ону. 20,7 г (114 ммоль) 1-(3-фтор-2-гідроксифеніл)-бутан-1-ону розчиняють в 200 мл ацетону і додають 31,5 г карбонату калію і 14 мл (230 ммоль) метилйодиду. Суміш перемішують 6 годин при 70°C, 12 годин при кімнатній температурі і по закінченні в значній мірі видаляють розчинник. Залишок виливають в воду і екстрагують простим діетиловим ефіром. Промивають водою, сушать над сульфатом натрію і після видалення розчинника в вакуумі одержують 20,7 г 1-(3-фтор-2-метоксифеніл)бутан-1-ону. 31,7 г цинкового пилу і 660 мг хлориду свинцю(II) суспендують в 330 мл ТГФ і при кімнатній температурі додають 29,5 мл дибромметану. Перемішують в наступні 30 хвилин і додають по краплях при 0°C 56 мл (56 ммоль) 1 М розчину хлориду титану (IV) в дихлорметані. Охолоджувальну ванну видаляють і через 30 хвилин при кімнатній температурі додають по краплях 10,3 г (52,5 ммоль) 1-(3-фтор-2-метоксифеніл)бутан-1-ону в 50 мл ТГФ. Перемішують протягом наступної години при кімнатній температурі. Розбавляють простим діетиловим ефіром і реакційну суміш обережно додають в суміш з 4 М соляної кислоти і льоду додають. Фази розділяють, екстрагують простим діетиловим ефіром, промивають водою, сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/простий діізопропіловий ефір 0-10%) очищують і одержують 4,26 г 2-фтор-6-(1-метиленбутил)анізол. До 698 мг (2,56 ммоль) 1,1'-бі-2-нафтолу додають 2,56 мл (1,28 ммоль) 0,5 М розчину тетраізопропілату титану в толуолі і червоний розчин перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. 4,26 г (21,9 ммоль) 2-фтор-6-(1-метиленбутил)анізолу і додають 5,7 мл (44 ммоль) етилтрифторпірувату і суміш нагрівають протягом 18 годин до 140°C. Після охолодження відразу очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 0-15%)очищують і одержують 5,82 г складного етилового ефіру 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гепт-4-єнової кислоти. 2,6 г (7,1 ммоль) складного етилового ефіру 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гепт-4-єнової кислоти розчиняють в 65 мл метанолу і додають 260 мг палладія на вугіллі (10%-ий). Суспензію збовтують 4 години під атмосферою водню при нормальному тиску до поглинання водню у 155 мл. Суміш фільтрують крізь целіт, причому ретельно промивають повторно етилацетатом. Після видалення розчинника одержують 2,6 г складного етилового ефіру 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гептанової кислоти. 2,6 г (7,1

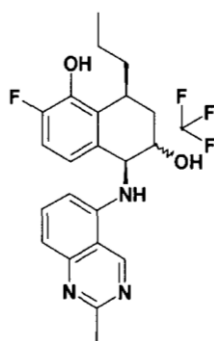
ммоль) складного етилового ефіру 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гептанової кислоти охолоджують в 150 мл просто-го діетилового ефіру до  $-10^{\circ}\text{C}$  і за 15 хвилин додають порційно 520 г (14,2 ммоль) твердого алюмогідриду літію. Перемішують 1,5 години при  $-15^{\circ}\text{C}$ , потім додають по краплях один за іншим етилацетат і воду і перемішують протягом наступної години, поки не утворюється добре фільтрівний осад. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз екстрагують етилацетатом. Промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, і розчинник видаляють в вакуумі. Розділення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/простий діізопропіловий ефір 0-15%) дає 2,1 г 4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гептанал у вигляді суміші діастереомерів.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  = 0,70 (m, 3H), 0,95-1,60 (m, 4H), 1,95-2,20 (m, 2H), 2,32 (dd, 0,5H), 2,48 (dd, 0,5H), 2,94 (m, 0,5H), 3,26 (m, 0,5H), 3,59 (s, 0,5H), 3,84 (s, 0,5H), 3,89 (s, 3H), 6,74-6,92 (m, 3H), 8,93 (s, 0,5H), 9,62 (s, 0,5H).

300 мг (0,97 ммоль) 4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гептаналу і 138 мг (0,87 ммоль) 5-аміно-2-метилхіназоліну розчиняють в 28 мл толуолу і додають 0,48 мл тетраетилату титану. Реакційну суміш нагрівають 2 години до  $100^{\circ}$ , після охолодження виливають в воду і енергійно перемішують. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз екстрагують етилацетатом. Промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють в вакуумі і одержують таким чином 350 мг сирого 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-1-[(2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)гептан-2-олу у вигляді вихідного продукту. Сирий імін розчиняють в 35 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і охолоджують до  $-20^{\circ}\text{C}$ . 5,8 мл (5,8 ммоль) 1M розчину  $\text{VBr}_3$  в дихлорметані повільно додають по краплях за 5 хв. і залишають нагріватися 1,5 години до кімнатної температури. Реакційний розчин виливають в суміш з насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і льоду. Багаторазово екстрагують етилацетатом, промивають насиченим розчином  $\text{NaCl}$  і сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Очищення колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/ізо-пропанол 0-15%) і наступне ВЕРХ розділення на хіральній стаціонарній фазі дає 16 мг продукту і 26 мг відповідного (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-сполуки (приклад 62).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,00 (t, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,04 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 9,60 (s, 1H).

Приклад 62

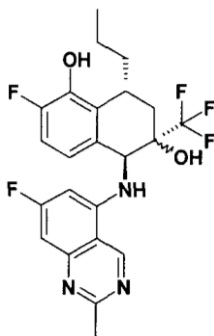


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-2-фтор-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-8-проп-1-іл-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Як продукт з прикл. 61 після хроматографічного розділення одержують:

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,00 (t, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 2,12 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 9,60 (s, 1H).

Приклад 63

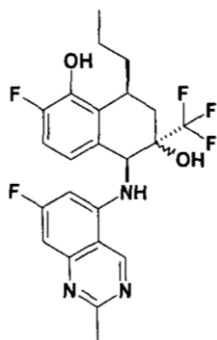


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-2-фтор-5-[(7-фторо-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-8-проп-1-іл-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 61 піддають взаємодії 228 мг (0,71 ммоль) 4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гептанала, 150 мг (0,85 ммоль) 5-аміно-7-фтор-2-метилхіназоліну і 0,5 мл тетраетилату титану до одержання 4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-1-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)гептан-2-олу. 185 мг очищеного колонковою хроматографією (силікагель, гексан/етилацетат 0-25%) іміну циклізують аналогічно прикладу 61 при  $-20^{\circ}\text{C}$  з 3 мл (3 ммоль) 1 M розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 0-65%) дає 27 мг продукту і 38 мг відповідного (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-сполуки (приклад 64).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 0,98 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 2,01 (dd, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 9,50 (s, 1H).

Приклад 64

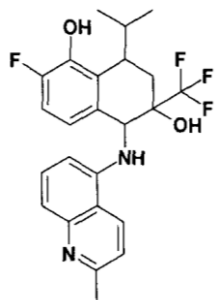


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-фтор-5-[Г(7-фторо-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-8-проп-1-іл-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Як продукт з прикл. 63 після хроматографічного розділення одержують:

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,00 (t, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 2,15 (dd, 1H), 2,36 (dd, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 9,60 (s, 1H).

Приклад 65



2-фтор-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-8-(проп-2-іл)-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

4-(3-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-5-метил-2-(трифторметил)-гексанал:

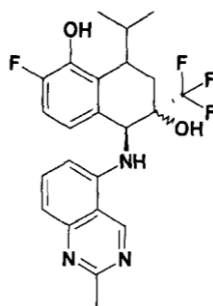
2-фтор-6-(2-метил-1-метилпропіл)анізол може бути одержаний аналогічно прикладу 61 з хлориду ізо-олійної кислоти і 2-фторфенолу. До 788 мг трифторметансульфонату іттербію(III) додають 1,8 мл етилтрифторпірувату і 2,5 г (12,9 ммоль) 2-фтор-6-(2-метил-1-30 метилпропіл)анізолу в 5 мл дихлоретану. Реакційну суміш нагрівають 16 годин до 100°C і після охолодження негайно очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/простий діізопропіловий ефір 0-8%). Одержують 2,55 г складного етилового ефіру 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-5-метил-2-(трифторметил)гекс-4-єнної кислоти, які аналогічно прикладу 61 піддають взаємодії до одержання суміші діастереомерів з 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-5-метил-2-(трифторметил)гексаналу.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  = 0,69 (d, 1,5H), 0,72 (d, 1,5H), 0,96 (d, 1,5H), 0,98 (d, 1,5H), 1,55-2,24 (m, 3H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,78-7,08 (m, 3H), 9,05 (s, 0,5H), 9,65 (s, 0,5H).

Аналогічно прикладу 61 піддають взаємодії 200 мг (0,62 ммоль) 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-5-метил-2-(трифторметил)гексаналу, 125 мг (0,80 ммоль) 5-аміно-2-метилхіноліну і 0,3 мл тетраетилату титану до одержання 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-1-[(2-метилхінолін-5-ил)іміно]-5-метил-2-(трифторметил)гексан-2-олу. 229 мг очищеного колонковою хроматографією (силікагель, гексан/етилацетат 0-35%) іміну циклізують аналогічно прикладу 61 при -20°C з 5 мл (5 ммоль) 1 М розчину бортриброміду в дихлорметані до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/2-пропанол 0-15%) і наступна препаративна ВЕРХ (SunFire C18, вода/метанол) дає 11 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  = 0,84 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 2,15 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 5,19 (br, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 8,16 (d, 1H).

Приклад 66

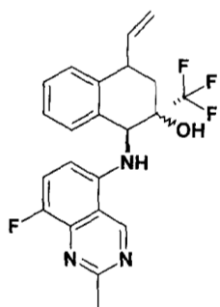


2-фтор-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-8-проп-2-іл-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 61 піддають взаємодії 280 мг (0,87 ммоль) 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-5-метил-2-(трифторметил)гексаналу, 175 мг (1,1 ммоль) 5-аміно-2-метилхіназоліну і 0,45 мл тетраетилату титану до одержання 4-(3-фтор-2-метоксифеніл)-1-[(2-метилхіназолін-5-ил)іміно]-5-метил-2-(трифторметил)гексан-2-олу. 360 мг одержаного таким чином сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 61 при -30°C з 6 мл (6 ммоль) 1 М розчину бортриброміду в дихлорметані до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 0-70%) і наступна препаративна ВЕРХ (SunFire C18, вода/метанол) дає 6 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 0,82 (d, 3H), 1,06 (d, 3H), 2,12 (dd, 1H), 2,21 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 9,63 (s, 1H).

Приклад 67

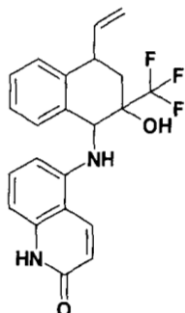


4-етеніл-1-[(8-фторо-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ол

Аналогічно прикладу 30В змішують 50 мг (0,12 ммоль) цис-4'-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-3,4'-дигідро-3'-(трифторметил)спіро[циклопропан-1,1'(2'Н)-нафталін]-3'-олу (WO 2005/034939) в 1,2 мл дихлорметану з 0,6 мл (0,6 ммоль) 1 М розчину  $\text{BBr}_3$ . Наступна дефлегмація протягом 4 годин після препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі (гексан/2-пропанол 10%) дає 15 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  = 2,08 (dd, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 5,83 (ddd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 9,32 (s, 1H).

Приклад 68

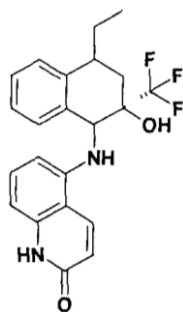


5-[[4-етеніл-2-гідрокси-2-фтор-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]хінолін-2(1H)-он

Аналогічно прикладу 30В змішують 50 мг (0,12 ммоль) 5-{3',4'-дигідро-3'-гідрокси-3'-(трифторметил)спіро[циклогексан-1,1'(2'Н)-нафталін-4'-іл]аміно}хінолін-2(1H)-ону (WO 2005/034939) в 1,2 мл дихлорметану з 0,6 мл (0,6 ммоль) 1 М розчину  $\text{BBr}_3$ . Наступна дефлегмація протягом 4 годин після препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі (гексан/2-пропанол 10%) дає 19 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 2,01 (dd, 1H), 2,43 (dd, 3H), 3,91 (m, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,82 (ddd, 1H), 6,56 (m, 3H), 7,14-7,37 (m, 5H), 8,07 (d, 1H).

Приклад 69



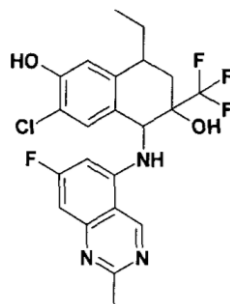
5-[[4-етил-2-гідрокси-2-фтор-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]хінолін-2(1H)-он

13,6 мг (34 мкмоль) 5-[[4-етеніл-2-гідрокси-2-фтор-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]хінолін-2(1H)-ону розчиняють при КТ під  $\text{N}_2$  в 2 мл метанолу і змішують з 3 мг Pd-C (10 %). Суміш збовтують 1,5 години під атмосферою водню; ( $\text{H}_2$ -поглинання: 15 мл), реакційну суміш фільтрують крізь целіт, причому ретельно додатково промивають метанолом, і таким чином одержують 6 мг продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 0,99 (t, 1,5H), 1,19 (t, 1,5H), 1,61 (dd, 0,5H), 1,75-2,20 (m, 2H), 1,92 (dd, 0,5H), 2,39 (dd, 0,5H), 2,60 (dd, 0,5H), 2,77 (m, 0,5H), 3,23 (m, 0,5H), 5,24 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,42 (d, 0,5H), 6,51 (d, 0,5H), 6,55 (d, 0,5H), 6,67 (d, 0,5H), 6,70 (d, 1H), 7,11 (t, 0,5H), 7,13 (t, 0,5H), 7,24-7,42 (m, 4H), 8,21 (d, 0,5H), 8,26 (d, 0,5H).

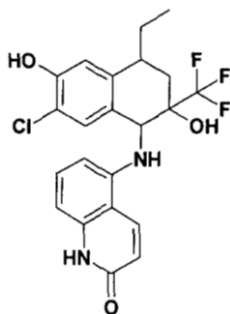
Аналогічно можуть бути одержані:

Приклад 70



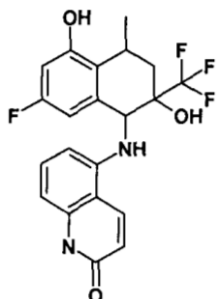
3-хлор-8-етил-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2,6-діол

і  
Приклад 71



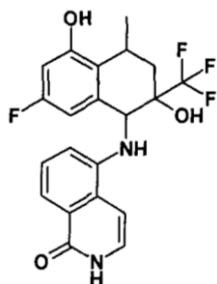
5-([7-хлор-2,6-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)хінолін-2(1H)-он

і  
Приклад 72



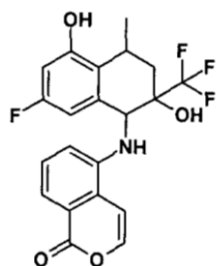
5-([2,5-дигідрокси-7-фтор-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)хінолін-2(7H)-он

і  
Приклад 73



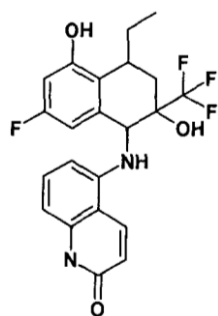
5-([2,5-дигідрокси-7-фтор-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)ізохінолін-1(2H)-он

і  
Приклад 74



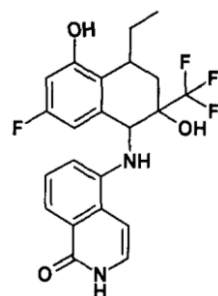
5-([2,5-дигідрокси-7-фтор-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)ізохромен-1-он

і  
Приклад 75



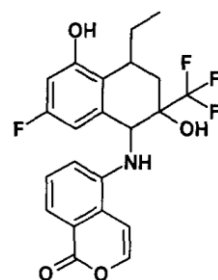
5-([4-етил-7-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)хінолін-2(1H)-он

і  
Приклад 76



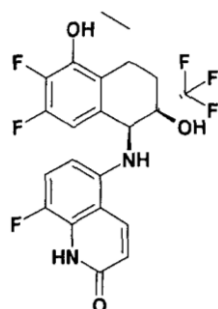
5-([4-етил-7-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)ізохінолін-1 (2H)-он

і  
Приклад 77

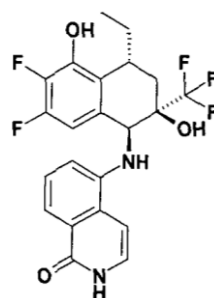


5-([4-етил-7-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)ізохромен-1-он

і  
Приклад 78



5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6,7-дифтор-2,5-  
дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-  
тетрагідронафталін-1-іл]аміно]хінолін-2(1H)-он  
і  
Приклад 79



5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6,7-дифтор-2,5-  
дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-  
тетрагідронафталін-1-іл]аміно]ізохінолін-1 (2H)-он

### Приклад 80

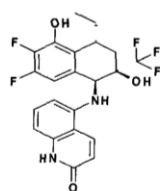
Стереоізомери відповідно до винаходу

Молярна структура	Прикл. №	IL8 IC50	IL8 еф.	TAT EC50	TAT еф.	Дис. (TAT <sub>EC50</sub> / IL8 <sub>IC50</sub> )
	1	22 нМ	79%	1 мкМ	62%	45,5
	29A	16 нМ	77%	120 нМ	95%	7,5
	30A	6,6 нМ	89%	17 нМ	95%	2,8
	43	12 нМ	88%	43 нМ	100%	3,6
	51A	13 нМ	72%	150 нМ	81%	11,5

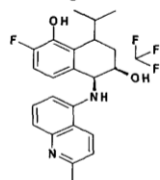
79

94603

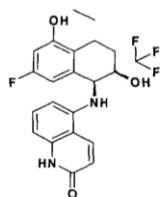
80



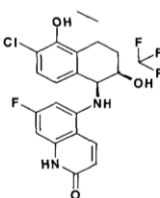
**54**      **5,7 нМ**      **78%**      **490 нМ**      **76%**      **86**



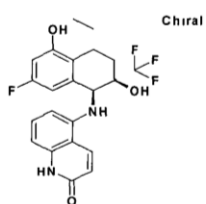
**65**      **38 нМ**      **58%**      **1 мкМ**      **73%**      **26,3**



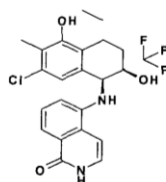
**75**      **7,1 нМ**      **68%**      **120 нМ**      **89%**      **16,9**



**101**      **1,8 нМ**      **92%**      **74 нМ**      **97%**      **41**



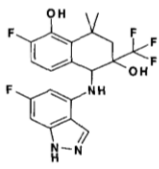
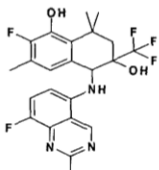
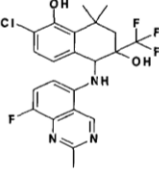
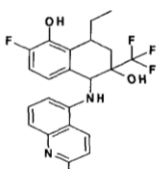
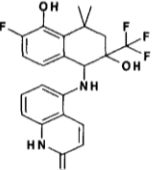
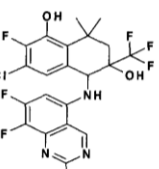
**104B**      **11 нМ**      **73%**      **300 нМ**      **80%**      **27**



**121B**      **3,7 нМ**      **88%**      **300 нМ**      **99%**      **81**



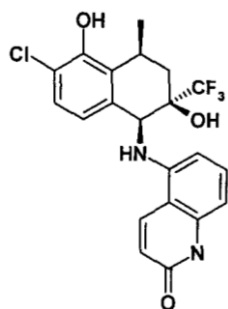
## Сполуки з рівня техніки (WO2005/034939)

Молярна структура	IL8 IC50	IL8 ефф	TAT EC50	TAT еф	Дис. (TAT <sub>EC50</sub> / IL8 <sub>IC50</sub> )
	20 нМ	88%	4,3 нМ	100%	0,22
	40 нМ	79%	6,5 нМ	100%	0,16
	22 нМ	73%	3 нМ	98%	0,14
	220 нМ	69%	140 нМ	88 %	0,64
	14 нМ	68%	3,8 нМ	92%	0,27
	31 нМ	96%	4,2 нМ	100%	0,14

Виключні властивості стереоізомерів відповідно до винаходу переконливо представлені за допомогою зразкового вибору сполук даного винаходу у порівнянні з вибором сполук рівня техніки (WO 2005/034939): Дисоціація in-vitro IL-8 інгібу-

вання від TAT-інгібування була підвищена у всіх випадках, щонайменше, на фактор 5.

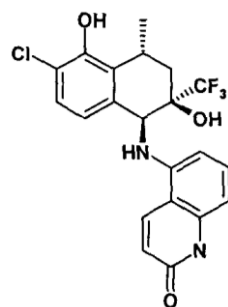
Приклади 81A і 81B



5-[(1R,2S,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1Н-хінолін-2-он і 5-[(1S,2R,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1Н-хінолін-2-он

5-[[4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]пентиліден]аміно-1Н-хінолін-2-он (554,1 мг, 1,16 ммоль), одержаний аналогічно описаному способу з застосуванням відповідного альдегіду, розчиняють в 5,8 мл дихлорметану і при 0°C по краплях змішують з 12,81 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після перемішування протягом трьох з половиною годин при 5°C вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу екстрагують ще раз етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні системи розчинників) одержують 31,2 мг (5,6%) неполярного діастереомера і 74,9 мг (13,3%) полярного діастереомера (в кожному випадку як рацемати). Останній описаний в прикладах 82А і 82В. Неполярний діастереомер (23,9 мг) за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralcel OD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) розділяється в свої енантіомери. Одержують 8,4 мг (35,2%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D = -6,4^\circ$ , MeOH) і 10,5 мг (43,9%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D = +8,8^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

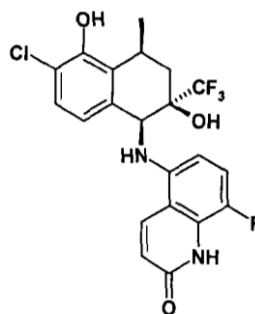
Приклади 82А і 82В



5-[(1R,2S,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1Н-хінолін-2-он і 5-[(1S,2R,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1Н-хінолін-2-он

65,3 мг описаного в прикладах 81А і 81В полярного рацемічного діастереомера розділяються за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 31,9 мг (48,9%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D = -93,3^\circ$ , MeOH) і 32,4 мг (49,6%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D = +97,9^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

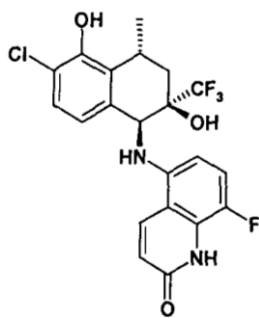
Приклади 83А і 83В



5-[(1R,2S,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-8-фтор-1Н-хінолін-2-он і 5-[(1S,2R,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

5-[[4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]пентиліден]аміно-8-фтор-1Н-хінолін-2-он (485 мг, 1,03 ммоль), одержаний аналогічно описаному способу з застосуванням відповідного альдегіду, розчиняють в 4,8 мл дихлорметану і при 0°C по краплях змішують з 10,3 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при 5°C вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні системи розчинників) одержують 87,7 мг (18,6%) неполярного діастереомера і 62,9 мг (13,4%) полярного діастереомера, обидва у вигляді рацематів. Розщеплення рацематів останнього описано в прикладах 84А і 84В. Неполярний діастереомер (77 мг) за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralcel OD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) розділяється в свої енантіомери. Одержують 38,2 мг (49,6%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D = -8,5^\circ$ , MeOH) і 35,9 мг (46,6%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D = +9,4^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

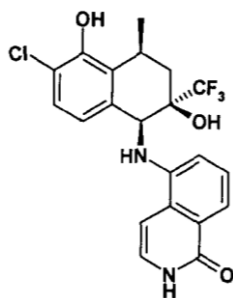
Приклади 84А і 84В



5-([(1R,2S,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-8-фтор-1Н-хінолін-2-он і 5-([(1S,2R,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

56,9 мг описаного в прикладах 83А і 83В полярного рацемічного діастереомера розділяються за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 26,3 мг (46,2%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D = -100,9^\circ$ , MeOH) і 26,6 мг (46,8%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D = +98,7^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклади 85А і 85В



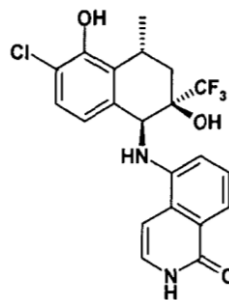
5-([(1R,2S,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-2Н-хінолін-1-он і

5-([(1S,2R,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-2Н-хінолін-1-он

5-[[4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]пентиліден]аміно]2Н-хінолін-1-он (590 мг, 1,3 ммоль), одержаний аналогічно описаному способу з застосуванням відповідного альдегіду і аміну, розчиняють в 5,9 мл дихлорметану і при  $0^\circ\text{C}$  по краплях змішують з 12,8 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при  $5^\circ\text{C}$  вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні системи розчинників) одержують 55,1 мг (9,6%) неполярного діастереомера і 27,9 мг (4,9%) полярного діастереомера,

обидва у вигляді рацематів. Розщеплення рацематів останнього описано в наступних прикладах 86А і 86В. Неполярний діастереомер (49,6 мг) за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) розділяється в свої енантіомери. Одержують 22,4 мг (45,2%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D = +96,6^\circ$ , MeOH) і 20,9 мг (42,1%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D = -95,5^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклади 86А і 86В

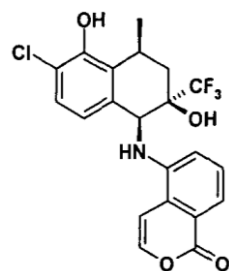


5-([(1R,2S,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-2Н-хінолін-1-он і

5-([(1S,2R,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-2Н-хінолін-1-он

21,6 мг описаного в прикладах 85А і 85В полярного рацемічного діастереомера розділяються за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 9,2 мг (42,6%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D = -0,9^\circ$ , MeOH) і 9,5 мг (44%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D = +2,7^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклади 87А і 87В



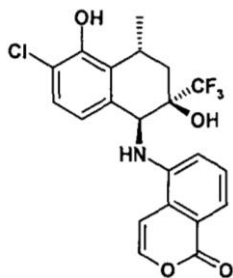
5-([(1R,2S,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-ізохромен-1-он і

5-([(1S,2R,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-ізохромен-1-он

5-[[4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]пентиліден]аміно]-ізохромен-1-он (510 мг, 1,12 ммоль), одержаний аналогічно описаному способу з застосуванням відповідного альдегіду і аміну, розчиняють в 5,1 мл дихлорметану і при  $0^\circ\text{C}$  змішують по краплях з 12,8 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при  $5^\circ\text{C}$  вихідну суміш виливають

ють в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні системи розчинників) одержують 108,7 мг (22%) неполярного діастереомера і 113,9 мг (23,1 %) полярного діастереомера, обидва у вигляді рацематів. Розщеплення рацематів останнього описано в наступних прикладах 88A і 88B. Неполярний діастереомер (90 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 43,1 мг (47,8%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = +103,3^\circ$ , MeOH) і 40,4 мг (44,8%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = -104,4^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклади 88A і 88B

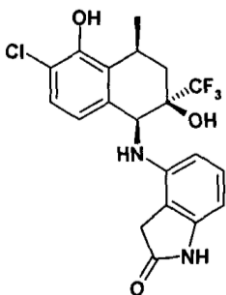


5-([(1R,2S,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-ізохромен-1-он і

5-([(7S,2R,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-ізохромен-1-он

82,2 мг описаного в прикладах 87A і 87B полярного рацемічного діастереомера за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) розділяється в свої енантіомери. Одержують 37,5 мг (45,6%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = -104,4^\circ$ , MeOH) і 40,8 мг (49,6%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = +103,3^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклади 89A і 89B

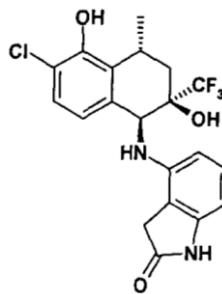


4-([(1R,2S,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-1,3-дигідроіндол-2-он і

4-([(1S,2R,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-1,3-дигідроіндол-2-он

4-([(4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил)пентиліден]аміно)-1,3-дигідроіндол-2-он (590 мг, 1,34 ммоль), одержаний аналогічно описаному способу з застосуванням відповідного альдегіду і аміну, розчиняють в 5,8 мл дихлорметану і при  $0^\circ\text{C}$  змішують по краплях з 13,4 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при  $5^\circ\text{C}$  вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз етилацетатом (50 мл) екстрагують. Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні системи розчинників) одержують 36,3 мг (6,4%) неполярного діастереомера і 60,7 мг (10,6%) полярного діастереомера, обидва у вигляді рацематів. Розщеплення рацематів полярного діастереомера описано в наступних прикладах 90A і 90B. Неполярний діастереомер (30,8 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник: метанол/етанол) в свої енантіомери. Одержують 15,2 мг (49,4%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = -1,7^\circ$ , MeOH, сильно окрашеного розчину як у (+)-енантіомер) і 14,3 мг (46,4%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = +6,5^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклади 90A і 90B

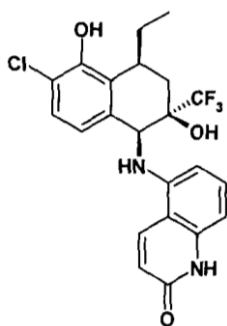


4-([(1R,2S,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-1,3-дигідроіндол-2-он і

4-([(1S,2R,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)-1,3-дигідроіндол-2-он

46,2 мг описаного в прикладах 89A і 89B полярного рацемічного діастереомера розділяються за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 22,5 мг (48,7%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = -94,1^\circ$ , MeOH) і 17,4 мг (37,7%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = +110,9^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 91



5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-1Н-хінолін-2-он

2-хлорфенілпропіонат

До охолодженого до 10°C розчину 2-хлорфенолу (100 г, 0,778 моль) в 250 мл дихлорметану повільно додають триетиламін (120,7 мл). До цієї суміші повільно протягом години додають по краплях розчин 60,7 мл пропіонілхлориду в 60 мл дихлорметану. Після додавання пропіонілхлориду суміш залишають повільно доводитися до кімнатної температури і все разом перемішують п'ять годин при кімнатній температурі. Після відфільтрування хлориду триетиламонію фільтрат розбавляють 100 мл дихлорметану і промивають 0,1 N соляною кислотою (500 мл), 0,1 M водним розчином гідроксиду натрію (500 мл) і водою (500 мл). Органічну фазу висушують над сульфатом натрію (100 г) протягом трьох годин. Після відфільтрування осушувача розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Дистиляція жовтого олійного залишку при зниженому тиску дає 129,2 г (90% вихід) 2-хлорфенілпропіонату у вигляді безбарвної рідини (Т горіння 90-93°C/0,3 мм).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,20 (3H), 2,67 (2H), 7,23-7,45 (3H), 7,58 (1H).

3'-хлор-2'-гідрокси пропіофенон

Безводний трихлорид алюмінію (130 г, 0,974 моль) в 150 мл сухого о-дихлорбензолу охолоджують до 10°C і до цієї реакційної суміші повільно (15 хвилин) додають по краплях 2-хлорфенілпропіонат (100 г, 0,543 моль). Колбу з сумішшю повільно нагрівають в олійній ванні до 110-120°C. При цій температурі HCl починає випаровуватися. Потім температуру повільно підвищують до 130-140°C і реакційну суміш утримують протягом трьох годин в цьому температурному діапазоні. Після видалення олійної ванни і охолодження вихідної суміші надлишковий хлорид алюмінію розкладається шляхом додавання 350 г колотого льоду, наступного додавання 50 мл концентрованої соляної кислоти. Після охолодження реакційної суміші додають етилацетат (500 мл). Органічну фазу відокремлюють і промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію (500 мл) і розсоллом (500 мл). Після висушування органічної фази і видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (розчинник толуол). Виділяють 10 г (10%) цільової сполуки разом з 40 г (40%) відповідного регіоізомера, 5'-хлор-3'-гідрокси пропіофенон.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,26 (3H), 3,08 (2H), 6,87 (1H), 7,58 (1H), 7,72 (1H), 12,96 (1H).

3'-хлор-2'-метокси пропіофенон

До 3'-хлор-2'-гідрокси пропіофенону (10 г, 54,3 ммоль) і карбонату калію (17,5 г) в 70 мл ацетону додають 7 мл диметилсульфату. Реакційну суміш протягом трьох годин кип'ятять в колбі зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури вихідну суміш витягають крізь целіт і фільтрувальний осад промивають простим діетиловим ефіром. Після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті жовту олію, що залишилася, розбавляють 200 мл простого діетилового ефіру і органічну фазу промивають 0,2 M водним розчином гідроксиду натрію (100 мл) і розсоллом (100 мл). Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Залишається цільова сполука, зазначена в заголовку у вигляді безбарвної олії (98% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,19 (3H), 2,96 (2H), 3,87 (3H), 7,10 (1H), 7,32-7,55 (2H).

Метил (E,Z)-3-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-пентеноат

Гідрид натрію вводять в мінеральну олію (4,33 г, 60%-ое) і три рази промивають гексаном для того, щоб видалити олію. Після того як гексан, що залишився, видалили в вакуумі, гідрид натрію, що залишився (2,82 г, прибіл. 90 ммоль) змішують з 100 мл тетрагідрофурану і суспензію охолоджують до 0°C. Після додавання по краплях (20 хвилин) триметилфосфоноацетату (13,3 г, 63,2 ммоль) суміш знову охолоджують до 0°C і потім додають по краплях (20 хвилин) розчин 3'-хлор-2'-метокси пропіофенону (9,4 г, 47,47 ммоль) в 80 мл тетрагідрофурану. Коли реакційну суміш доводять до кімнатної температури, потім вихідну суміш три години кип'ятять в колбі зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури додають 150 мл насиченого розчину хлориду амонію і суміш три рази екстрагують простим діетиловим ефіром (500, 200, 200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом (160 мл). Водну фазу ще раз екстрагують простим діетиловим ефіром (3×100 мл). Об'єднані органічні фази висушують (сульфат натрію) і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Залишається злегка жовта олія, яку очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (розчинник толуол). Виділяють 9,4 г (78%) сполуки зазначеної в заголовку у вигляді E/Z суміші.

Метил 3-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-пентеноат

До перемішаного розчину метил (E,Z)-3-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-пентеноату (9 г, 35,43 ммоль) в 500 мл сухого метанолу додають магній (2,10 г, 87,5 ммоль) під азотом. Реакційну суміш перемішують дві з половиною години, щоб повністю розчинити магній. При цьому температуру утримують при 10°C (крижана ванна). Потім реакційну суміш виливають в 300 мл охолодженої льодом 3 N соляної кислоти. Суміш сильно перемішують, щоб одержати світлий розчин. Тепер кислий розчин обробляють за допомогою 3 N гідроксиду амонію, щоб довести pH до 8,5-9,0. Після екстракції простим діетиловим ефіром (200, 200, 200 мл)

об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Світло-жовту олію очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (розчинник толуол). Одержують 7,2 г (80%) цільової чистої сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,84 (3H), 1,45-1,89 (2H), 2,50-2,73 (2H), 3,43-3,69 (4H), 3,90 (3H), 6,93-7,12 (2H), 7,25 (1H).

3-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-пентанова кислота

Суміш метил 3-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-пентаноату (7,2 г, 28,13 ммоль) в 40 мл метанолу і гідроксиду калію (4,3 г) в 16 мл води нагрівають в колбі зі зворотним холодильником під аргоном, до повного видалення складного ефіру (~5 годин). Метанол видаляють в вакуумі і суміш, що залишилася, підкислюють розведеною соляною кислотою до pH 1. Після екстракції простим діетиловим ефіром (4×50 мл) об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Залишається 6,5 г (95%) цільової кислоти.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,74 (3H), 1,32-1,79 (2H), 2,35-2,68 (2H, частково нижче розчинника), 3,30 (1H, під водним сигналом розчинника), 3,78 (3H), 7,08 (1H), 7,12-7,38 (2H), 12,04 (1H).

4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифторо-2-гексанон

До розчину 3-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-пентанової кислоти (6,5 г, 26,86 ммоль) в 50 мл дихлорметану додають оксалілхлорид (8,5 г) і потім суміш перемішують протягом двох годин при кімнатній температурі. Розчинник і надлишковий оксалілхлорид відганяють під приведеним тиском. Одержану суміш охолоджують до -60°C. Один за іншим додають ангідрид трифтороцтової кислоти (50 г) і піридин (10,5 г). Вихідну суміш залишають повільно дійти до -20°C і утримують її при цій температурі протягом чотирьох годин. Після додавання 5 мл води (повільно) суміш розбавляють дихлорметаном і вихідну суміш промивають розсолем. Після висушування над сульфатом натрію розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом і залишок хроматографують на силікагелі (розчинник толуол). Одержують 4,9 г (62%) сполуки, зазначеної в заголовку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,88 (3H), 1,52-1,83 (2H), 3,00-3,10 (2H), 3,64 (1H), 3,95 (3H), 6,97-7,12 (2H), 7,29 (1H).

4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексанал

До перемішаного розчину тозилметилізоціаніду (3,8 г) і 4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифторо-2-гексанону (4,9 г, 25 ммоль) в абсолютному етанолі додають етоксид таллію(I) (5,2 г). Після тригодинного перемішування при кімнатній температурі витягають утворену тверду речовину. Фільтрат розбавляють водою і екстрагують простим діетиловим ефіром. Після висушування органічної фази і видалення розчинника в ротаційному випарному апараті сирий 5-[2-(3-хлор-2-метоксифеніл)бутил]-4-етокси-5-(трифторметил)-4,5-дигідро-1,3-оксазол (жовта олія) без наступного очищення використовують в наступній стадії. До

розчину 5-[2-(3-хлор-2-метоксифеніл)бутил]-4-етокси-5-(трифторметил)-4,5-дигідро-1,3-оксазолу в ТГФ (30 мл) додають 2N HCl (10 мл). Суміш перемішують протягом ночі при 50-60°C. Після розведення водою (150 мл) і екстракції простим діетиловим ефіром об'єднані органічні екстракти промивають водою і розсолем, потім висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Миттєва хроматографія на силікагелі (розчинник толуол) дає 2,7 г (50%) цільової сполуки у вигляді рацемічної суміші обох діастереомерів.

В наступному <sup>1</sup>H-ЯМР спектрі описані сигнали для суміші:

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,69-0,89 (разом 3H), 1,45-1,90 (разом 2H), 2,22-2,52 (2H), 3,02, 3,15 (разом 1H), 3,87 (3H), 3,80, 4,10 (разом 1H), 6,97-7,14 (разом 2H), 7,20-7,32 (разом 1H), 8,98, 9,72 (разом 1H).

5-{{[4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно}-1H-хінолін-2-он

4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексанал (500 мг, 1,54 ммоль), 5-аміно-1H-хінолін-2-он (246,6 мг, 1,54 ммоль) і 2,3 мл крижаної оцтової кислоти перемішують протягом трьох днів при кімнатній температурі. Розчинник відганяють три рази толуолом. Потім одержаний залишок очищують за допомогою хроматографії (Flashmaster) (розчинник гексан/етилацетат). Виділяють 573,7 мг (79,8%) цільової сполуки у вигляді рацемічної суміші діастереомерів.

5-{{[4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно}-1H-хінолін-2-он (410 мг, 0,88 ммоль) розчиняють в 3,8 мл дихлорметану і при 0°C по краплях змішують з 8,78 мл 1M розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування між 0 і 5°C вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні системи розчинників) одержують 15,1 мг (3,8%) неполярного діастереомера і 62,9 мг (15,8%) полярного діастереомера (характеристика в прикладі 92) (в кожному випадку як рацемат).

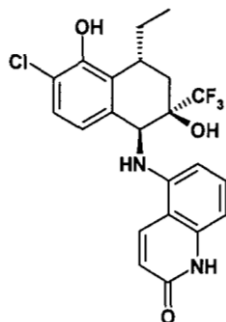
Приклади 91A і 91B

5-{{[(1R,2S,4R)-6-хлор-2, 5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-1H-хінолін-2-он і

5-{{[(7S,2R,4S)-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-1H-хінолін-2-он

Описаний в прикладі 91 неполярний діастереомер (12 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IB 5 μ, розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 5,8 мг (48,3%) (-)-енантіомера ([α]<sub>D</sub> = -18,1°, 25 MeOH) і 5,6 мг (46,7%) (+)-енантіомера ([α]<sub>D</sub> = +16,8°, MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

## Приклад 92



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

Синтез цієї сполуки був описаний в прикладі 91. Було виділено 62,9 мг (15,8%) цільової сполуки.

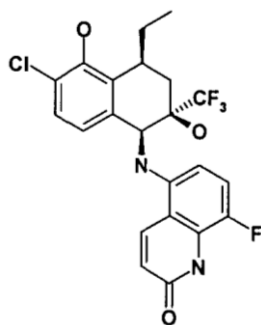
## Приклади 92А і 92В

5-((1R,2S,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-1Н-хінолін-2-он і

5-((1S,2R,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-1Н-хінолін-2-он

Наведений в прикладі 92 полярний діастереомер (58 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 28,1 мг (48,5%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D = -97,3^\circ$ , MeOH) і 23,6 мг (40,7%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D = +110,2^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

## Приклад 93



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

5-[[4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-он (490 мг, 1,01 ммоль), одержаний з описаного в прикладі 91 альдегіду і 5-аміно-8-фтор-1Н-хінолін-2-ону, розчиняють в 4,4 мл дихлорметану і при 0°C змішують по краплях з 10,1 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування між 0 і 5°C вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно пе-

ремішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсоллом (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні системи розчинників) одержують 53,9 мг (11,3%) неполярного діастереомера і 63 мг (13,2%) полярного діастереомера (характеристика наведена в прикладі 94) (в кожному випадку як рацемат).

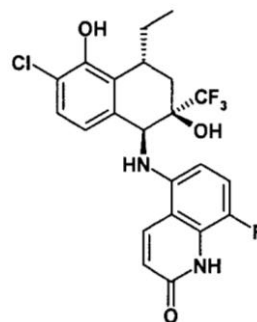
## Приклади 93А і 93В

5-((7R,2S,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-он і

5-((1S,2R,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

Описаний в прикладі 93 неполярний діастереомер (41,2 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IB 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 18 мг (43,7%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D = -21,2^\circ$ , MeOH) і 18,7 мг (45,4%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D = +22,3^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

## Приклад 94



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

Синтез цієї сполуки був описаний в прикладі 93. Було виділено 63 мг (13,2%) цільової сполуки.

## Приклади 94А і 94В

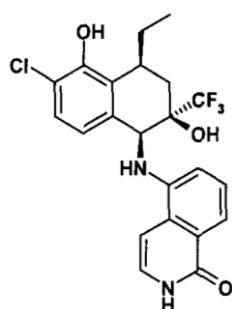
5-((7R,2S,4S)-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-он і

5-((1S,2R,4R)-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

Наведений в прикладі 94 полярний діастереомер (53 мг) за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IB 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) розділяється в свої енантіомери. Одержують 22,7 мг (42,9%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D = +109,3^\circ$ , MeOH) і 24,5 мг (46,3%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D = -111,8^\circ$ , MeOH).

Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

## Приклад 95



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-2Н-хінолін-1-он

5-[[4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно)-2Н-хінолін-1-он (590 мг, 1,26 ммоль), одержаний з описаного в прикладі 91 альдегіду і 5-аміно-2Н-хінолін-1-ону, розчиняють в 5,5 мл дихлорметану і при 0°C змішують по краплях з 12,64 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування між 0 і 5°C вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні системи розчинників) одержують 42,8 мг (7,5%) неполярного діастереомера і 104,6 мг (18,3%) полярного діастереомера (характеристика наведена в прикладі 96) (в кожному випадку як рацемат).

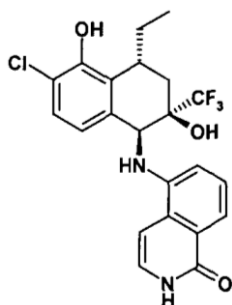
Приклади 95А і 95В

5-((1R,2S,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-2Н-хінолін-1-он і

5-((1S,2R,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-2Н-хінолін-1-он

Описаний в прикладі 95 неполярний діастереомер (34 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IA 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 17,9 мг (52,7%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{+103,0^\circ}$ , MeOH) і 14,2 мг (41,8%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{-106,2^\circ}$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 96



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-2Н-хінолін-1-он

Синтез цієї сполуки був описаний в прикладі 95. Було виділено 104,6 мг (18,3%) цільової сполуки.

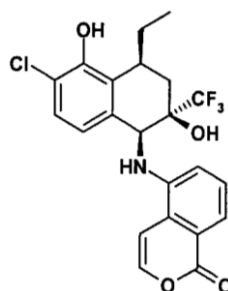
Приклади 96А і 96В

5-((1R,2S,4S)-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-2Н-хінолін-1-он і

5-((1S,2R,4R)-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-2Н-хінолін-1-он

Наведений в прикладі 96 полярний діастереомер (94,4 мг) за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) розділяється в свої енантіомери. Одержують 40,4 мг (42,8%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{-14,2^\circ}$ , MeOH) і 48,6 мг (48,6%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{+14,1^\circ}$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 97



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)ізохромен-1-он

5-[[4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно)-ізохромен-1-он (659 мг, 1,39 ммоль), одержаний з описаного в прикладі 91 альдегіду і 5-аміно-ізохромен-1-ону, розчиняють в 6,1 мл дихлорметану і при 0°C змішують по краплях з 13,89 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування між 0 і 5°C вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні системи розчинників) одержують 56,6 мг (9%) неполярного діастереомера і 214,1 мг (34%) полярного діастереомера (характеристика наведена в прикладі 98) (в кожному випадку як рацемат).

Приклади 97А і 97В

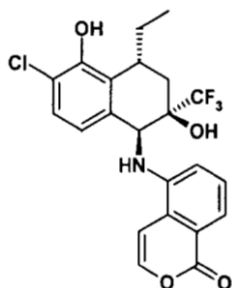
5-((1R,2S,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-ізохромен-1-он і



5-[[[(1S,2R,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-ізохромен-1-он

Описаний в прикладі 97 неполярний діастереомер (42 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IA 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 18,4 мг (43,8%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{20} = +104,2^\circ$ , MeOH) і 11,8 мг (28,1%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{20} = -101,3^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 98



5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-ізохромен-1-он

Синтез цієї сполуки був описаний в прикладі 97. Було виділено 214,1 мг (34%) цільової сполуки.

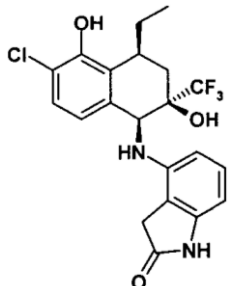
Приклади 98A і 98B

5-[[[(1R,2S,4S)-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-ізохромен-1-он і

5-[[[(1S,2R,4R)-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-4-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-ізохромен-1-он

Наведений в прикладі 98 полярний діастереомер (189 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IA 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 87,6 мг (46,4%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{20} = -25,4^\circ$ , MeOH) і 86,9 мг (46,0%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{20} = +29,4^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 99



4-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-1,3-дигідроіндол-2-он

5-[[4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно]-1,3-дигідроіндол-2-он (535 мг, 1,18 ммоль), одержаний аналогічно

описаному способу з застосуванням описаного в прикладі 91 альдегіду і 4-аміно-1,3-дигідроіндол-2-ону, розчиняють в 5,1 мл дихлорметану і при 0°C змішують по краплях з 11,76 мл 1М розчину борtribроміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при 5°C вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після хроматографії на силікагелі (розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 32,6 мг (6,3%) неполярного діастереомера і 125,5 мг (24,2%) полярного діастереомера, обидва у вигляді рацематів. Характеристика полярного діастереомера описана в прикладі 100.

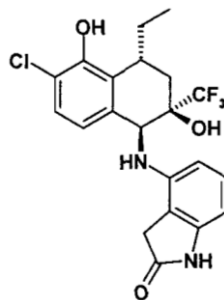
Приклади 99A і 99B

4-[[[(1R,2S,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-1,3-дигідроіндол-2-он

4-[[[(1S,2R,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-1,3-дигідроіндол-2-он

Описаний в прикладі 99 неполярний діастереомер (25,2 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IB 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 7,8 мг (31%) одного енантіомера (час утримання: 10,3-12,5 хвилин) і 7,1 мг (28,2%) іншого енантіомера (час утримання: 13-16,3 хвилин). Було неможливо записати число обертів, тому що розчини пофарбувалися в зелений колір. Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 100



4-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-1,3-дигідроіндол-2-он

Синтез цієї сполуки був описаний в прикладі 99. Було виділено 125,5 мг (24,2%) цільової сполуки.

Приклади 100A і 100B

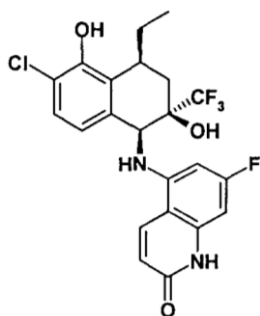
4-[[[(7R,2S,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-1,3-дигідроіндол-2-он і

4-[[[(1S,2R,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-1,3-дигідроіндол-2-он

Наведений в прикладі 100 полярний діастереомер (115,6 мг) розділяється за допомогою хіра-

льної ВЕРХ (Chiralpak IB 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 46,8 мг (40,5%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = +110,8^\circ$ , MeOH) і 54,6 мг (47,2%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = -84,7^\circ$ , MeOH). Число обертів, що сильно відрізняється може пояснюватися різним фарбуванням розчинів, які аналізують. Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

#### Приклад 101



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

5-((4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил)гексиліден)аміно}-7-фтор-1Н-хінолін-2-он (490 мг, 1,01 ммоль), одержаний з описаного в прикладі 91 альдегіду і 5-аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-ону, розчиняють в 8 мл дихлорметану і при  $-50^\circ\text{C}$  змішують по краплях з 8,06 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані (протягом 20 хвилин). Після тригодинного перемішування при  $-40^\circ\text{C}$ , дві години між  $-40$  і  $0^\circ\text{C}$ , одну годину між  $0^\circ\text{C}$  і кімнатною температурою і 18 годин при кімнатній температурі вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 150 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні екстракти двічі промивають водою (по 40 мл) і один раз розсоллом (40 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після хроматографії на силікагелі (розчинник: дихлорметан/метанол) одержують в одній фракції 235,6 мг (62,1%) і в другій фракції 86,9 мг (22,9%) цільової сполуки, а саме кожний у вигляді суміші діастереомерів різної композиції. Діастереомери (фракція з 235,6 мг) розділяють за допомогою ВЕРХ (XBridge C18 5  $\mu$ , розчинник: вода/ацетонітрил). Одержують 112,4 мг (29,6%) цільової сполуки і 70,1 мг (18,5%) в положенні 4 епімерної сполуки (характеристика наведена в прикладі 102), в кожному випадку як рацемат.

#### Приклади 101А і 101В

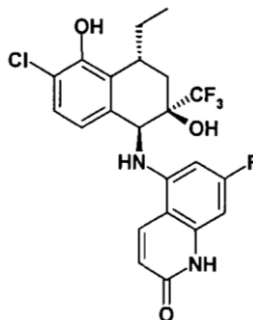
5-((1R,2S,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-7-фтор-1Н-хінолін-2-он і

5-((1S,2R,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

Описаний в прикладі 101 діастереомер (111 мг) за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IB 5  $\mu$ ,

розчинник: гексан/етанол) розділяється в свої енантіомери. Одержують 52,5 мг (31%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = -33,4^\circ$ , MeOH) і 50,6 мг (45,6%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = +35,7^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

#### Приклад 102



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

Синтез цієї сполуки був описаний в прикладі 101. Було виділено 70,1 мг (18,5%) цільової сполуки.

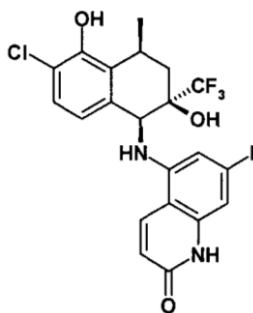
#### Приклади 102А і 102В

(1R,2S,4S)-5-((6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-7-фтор-1Н-хінолін-2-он і

5-((1S,2R,4R)-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

Описаний в прикладі 102 діастереомер (120 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IB 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 53,3 мг (44,3%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = +78,2^\circ$ , MeOH) і 52,7 мг (43,8%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = -79,3^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

#### Приклад 103



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

5-((4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил)пентиліден)аміно}-7-фтор-1Н-хінолін-2-он (382 мг, 0,81 ммоль), одержаний з відповідного альдегіду і 5-аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-он, розчиняють в 8,1 мл дихлорметану і при -

50°C по краплях змішують з 8,1 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані (протягом 20 хвилин). Після тригодинного перемішування при -40°C, дві години між -40 і 0°C, одну годину між 0°C і кімнатною температурою і 18 годин при кімнатній температурі вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 150 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають двічі водою (по 40 мл) і один раз розсоллом (40 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після хроматографії на Flashmaster (розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 330,7 мг суміші діастереомерів, що складається з цільової сполуки і в положенні 4 епімерної сполуки. Діастереомери розділяють за допомогою ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол). Одержують 191,8 мг (51,8%) цільової сполуки і 95,9 мг (24,9%) в положенні 4 епімерної сполуки (характеристика наведена в прикладі 104), в кожному випадку як рацемат.

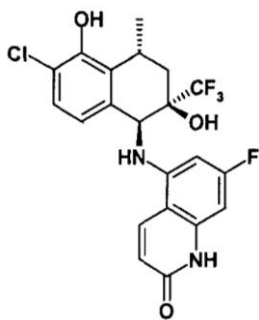
Приклади 103А і 103В

5-[(1R,2S,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-он і

5-[(1S,2R,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

Описаний в прикладі 103 діастереомер (160 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralcel OD-H, розчинник: гексан/етанол) в свої 30 енантіомери. Одержують 81 мг (50,6%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = +25,8^\circ$ , MeOH) і 79,6 мг (49,8%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = -28,4^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 104



5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

Синтез цієї сполуки був описаний в прикладі 103. Було виділено 95,9 мг (24,9%) цільової сполуки.

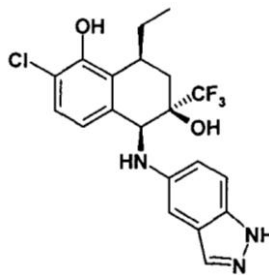
Приклади 104А і 104В

5-[(1R,2S,4S)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-он і

5-[(1S,2R,4R)-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

Описаний в прикладі 104 діастереомер (80 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralcel OD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 40,1 мг (50,1%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = +70,2^\circ$ , MeOH) і 39,2 мг (49%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = -67,2^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 106

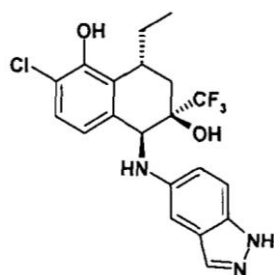


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-2-хлор-8-етил-5-[(індазол-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

1,1,1-трифтор-2-[(індазол-5-илимино)метил]-4-(3-хлор-2-метоксифеніл)гексан-2-ол (760 мг, 1,73 ммоль), одержаний з відповідного альдегіду і 5-аміно-індазолу, розчиняють в 7,6 мл дихлорметану і при -50°C по краплях змішують з 17,28 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані (протягом 20 хвилин). Після тригодинного перемішування при -40°C, дві години між -40 і 0°C, одну годину між 0°C і кімнатною температурою і 18 годин при кімнатній температурі вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 150 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні екстракти двічі промивають водою (по 40 мл) і один раз розсоллом (40 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії на Flashmaster (розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 74,3 мг (10,1%) цільової сполуки і 236,4 мг (32,1%) в положенні 4 епімерної сполуки (в кожному випадку як рацемат). Характеристика останньої сполуки наведена в прикладі 107.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,06 (3H), 1,86 (1H), 1,95-2,11 (2H), 2,32 (1H), 3,05 (1H), 4,80 (1H), 6,75 (1H), 6,95-7,07 (3H), 7,32 (1H), 7,80 (1H).

Приклад 107

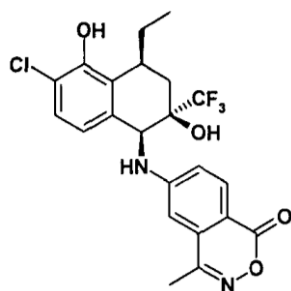


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-2-хлор-8-етил-5-[(індазол-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Синтез сполуки описаний в прикладі 106. Було одержано 236,4 мг (32,1%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0,92 (3H), 1,73 (1H), 1,87-2,051 (2H), 2,32 (1H), 3,33 (1H), 4,80 (1H), 6,75 (1H), 6,91 (2H), 7,06 (1H), 7,34 (1H), 7,74 (1H).

Приклад 108

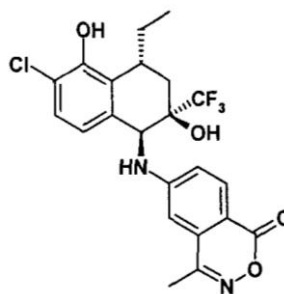


6-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-4-метилбензо[d][1,2]оксазин-1-он

6-[[4-(3-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно-4-метилбензо[d][1,2]оксазин-1-он (170 мг, 0,35 ммоль), одержаний з описаного в прикладі 91 альдегіду і 6-аміно-4-метилбензо[d][1,2]оксазин-1-ону, розчиняють в 3,5 мл дихлорметану і при  $-50^\circ\text{C}$  по краплях змішують з 3,52 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані (протягом 20 хвилин). Після перемішування протягом двох годин при  $-40^\circ\text{C}$ , одну годину між  $-40$  і  $-20^\circ\text{C}$ , одну годину між  $-20$  і  $-10^\circ\text{C}$  і одну годину між  $-10$  і  $0^\circ\text{C}$  вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають двічі водою (по 20 мл) і один раз розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після хроматографії на Flashmaster (Isolute  $\text{NH}_2$ , розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 10,2 мг (6,2%) цільової сполуки (злегка забруднена) і 26,4 мг (16%) в положенні 4 епімерної сполуки (в кожному випадку як рацемат). Характеристика останньої сполуки наведена в прикладі 109.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,13 (3H), 1,75-2,28 (3H), 2,38 (1H), 2,49 (1H), 3,11 (1H) 5,24 (1H), 6,78 (1H), 7,06 (1H), 7,15 (1H), 7,30 (1H), 8,05 (1H).

Приклад 109

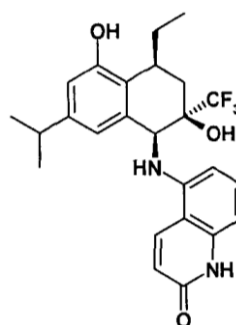


6-[(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-4-метилбензо[d][1,2]оксазин-1-он

Синтез сполуки був описаний в прикладі 108. Було одержано 26,4 мг (16%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0,99 (3H), 1,78 (1H), 1,98-2,15 (2H), 2,36-2,51 (4H), 3,37 (1H, частково знаходиться нижче сигналу розчинника), 5,22 (1H), 6,81 (1H), 7,02 (1H), 7,15 (1H), 7,25 (1H), 8,08 (1H).

Приклад 110



5-[(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-7-ізопропіл-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1Н-хінолін-2-он (3-ізопропілфеніл)ацетат

3-ізопропілфенол (40 г, 293,7 ммоль) розчиняють в 287 мл дихлорметану. При кімнатній температурі додають піридин (32,17 мл, 399,43 ммоль). При цьому температуру збільшують до  $29^\circ\text{C}$ . Після 15-хвилинного перемішування реакційну суміш охолоджують на  $10$ - $15^\circ\text{C}$  і протягом 20 хвилин додають по краплях ацетилхлорид (26,2 мл, 367,13 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш виливають в суміш з 190 мл 2N HCl і льоду. Після 20-хвилинного перемішування органічну фазу відокремлюють і водну фазу екстрагують 500 мл дихлорметану. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолем і висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (розчинник: етилацетат/гексан). Виділяють 48,45 г (92,6%) цільового складного ефіру.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,27 (6H), 2,30 (3H), 2,91 (1H), 6,89-6,97 (2H), 7,10 (1H), 7,30 (1H).

4'-ізопропіл-2'-гідрокси ацетофенон

Трихлорид алюмінію (35,16 г, 263,68 ммоль) вводять в 110 мл 1,2-дихлорбензолу. До цієї суміші протягом 15 хвилин додають по краплях (3-ізопропілфеніл)ацетат (48,45 г, 271,84 ммоль) в 94 мл 1,2-дихлорбензолу. При цьому температуру збільшують до 40°C. Після 17-годинного перемішування при 100°C реакційну суміш після охолодження виливають в суміш з 230 мл 4N HCl і льоду. Після екстракції простим діетиловим ефіром (три рази по 300 мл) об'єднані органічні екстракти промивають розсолем і висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчинник видаляють в ротаційному випарному апараті і залишок хроматографують на силікагелі (розчинник: етилацетат/гексан). Вихід складає 84,6% (41 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,27 (6H), 2,60 (3H), 2,90 (1H), 6,78 (1H), 6,85 20 (1H), 7,65 (1H).

4'-ізопропіл-2'-метокси ацетофенон

4'-ізопропіл-2'-гідрокси ацетофенон (33,4 г, 187,4 ммоль) розчиняють в ацетоні (233 мл). Після додавання  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (51,8 г, 374,8 ммоль) і метилйодиду (23,33 мл, 374,8 ммоль) вихідну суміш нагрівають протягом трьох днів в колбі зі зворотним холодильником. Реакційну суміш після охолодження фільтрують через скловолокнистий фільтр, і залишок промивають холодним ацетоном. Розчинник видаляють і залишок хроматографують (силікагель, розчинник: етилацетат/гексан). Виділяють 31,85 г (88,4%) цільової сполуки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,27 (6H), 2,60 (3H), 2,93 (1H), 3,93 (3H), 6,81 (1H), 6,88 (1H), 7,72 (1H).

4-ізопропіл-2-метокси-1-(1-метил-пропенил)бензол

Бромід етилтрифеніл фосфонію (67,49 г, 181,79 ммоль) вводять в 675 мл тетрагідрофурану. До цієї білої суспензії протягом 30 хвилин додають гексаметилдизілазид калію (363,57 мл 0,5 М розчину в толуолі, 181,79 ммоль), а саме при температурі між -5°C і 0°C. Одержану червону суспензію потім перемішують протягом двох з половиною годин при кімнатній температурі. Після додавання по краплях (35 хвилин) 4'-ізопропіл-2'-метокси ацетофенону (23,3 г, 121,19 ммоль), розчиняють в 280 мл тетрагідрофурану, температуру підвищують до 29°C. Оранжево-коричневу реакційну суміш перемішують протягом чотирьох днів при кімнатній температурі. Вихідну суміш виливають в 100 мл води і додають етилацетат (250 мл). Після 10-хвилинного перемішування органічну фазу відокремлюють і промивають водою (40 мл) і розсолем (40 мл). Після сушки ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок хроматографують на силікагелі (розчинник: етилацетат/гексан). Виділяють більше ніж 100% (26,44 г) продукту у вигляді E/Z суміші, в якій, звичайно, переважає один з ізомерів.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,29 (6H), 1,50 (3H), 2,00 (3H), 2,92 (1H), 3,82 (3H), 5,60 (1H), 6,73-6,85 (2H), 6,97 (1H).

Етил-4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекс-4-еноат

До трифторметансульфонату ітербію(III) (3,25 г, 5,23 ммоль) в 116 мл дихлорметану додають по краплях при кімнатній температурі етил трифтор-

піруват (9,55 мл, 78,5 ммоль). Після додавання 4-ізопропіл-2-метокси-1-(1-метил-пропенил)бензолу (10,7 г, 52,37 ммоль), розчиняють в 29,5 мл дихлорметану, реакційну суміш перемішують два дні при кімнатній температурі. Паралельно цьому здійснюють другу вихідну суміш з рівними кількостями і при рівних умовах. До кожної з обох реакцій додають воду (100 мл). Для подальшої переробки обидві вихідні суміші поєднують. Дихлорметанову фазу відокремлюють і водну фазу додатковий раз екстрагують дихлорметаном (300 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (100 мл) і розсолем (100 мл) і потім висушують ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок очищують за допомогою багаторазової хроматографії на силікагелі (розчинник: етилацетат/гексан). Вихід сирового продукту, який використовується в наступній стадії, складає 9,08 г, причому тільки 40% є описаною сполукою і 60% відповідним етил-4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)-пент-4-еноатом.

4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекс-4-ен-1-ол

Описану раніше суміш з етил-4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексен-4-еноату і етил-4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)-пент-4-еноату (9,05 г, 24,18 ммоль) розчиняють в простому діетиловому ефірі (235 мл). Порційно протягом 30 хвилин при 5°C додають алюмогідрид літію (1,83 г, 48,34 ммоль). Реакційну суміш перемішують дві з половиною години при кімнатній температурі. Під охолодженням льодом додають по краплях насичений розчин гідрокарбонату натрію (12 мл). Після видалення крижаної ванни реакційну суміш сильно перемішують протягом двох годин при кімнатній температурі. Осадок витягають через скловолокнистий фільтр, і залишок промивають простим діетиловим ефіром (200 мл). Органічну фазу двічі промивають розсолем (по 50 мл) і потім висушують ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Після хроматографії на силікагелі (розчинник: етилацетат/гексан) одержують 5,62 г (69,9%) суміші з 4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекс-4-ен-1-олу і 4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)-пент-4-ен-1-олу (співвідношення 25:75) і 2,22 г (27,6%) другої суміші (співвідношення 65:35).

4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексан-1-ол

Суміш з 4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекс-4-ен-1-олу і 4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)-пент-4-ен-1-олу (4,6 г, 13,84 ммоль) розчиняють в етанолі (100 мл). Після додавання Pd/10% на вугіллі (0,7 г) в реакційну суміш протягом чотирьох годин через балон вводять водень. Каталізатор витягають (скловолокнистий фільтр) і осад промивають етанолом. Після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок (4,59 г, 99,2%) сирим використовують в наступній стадії. Він складається з суміші 4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-

(трифторметил)-гексан-1-олу і 4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)-пентан-1-олу (співвідношення 30:70).

4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексанал

Описану раніше суміш з 4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-

10 (трифторметил)-гексан-1-олу і 4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)-пентан-1-олу (5,35 г, 16 ммоль) розчиняють в дихлорметані (164 мл). Після додавання диметилсульфоксиду (54,8 мл) і триетиламіну (11,1 мл) протягом 40 хвилин порційно додають  $\text{SO}_3$ /піридиновий комплекс (6,37 г, 40 ммоль). Після чотирьохгодинного перемішування при кімнатній температурі вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і льоду. Суміш два рази екстрагують простим діетиловим ефіром (по 250 мл) і об'єднані екстракти два рази промивають розсолем (по 50 мл). Після випаровування розчинника залишок хроматографують на силікагелі (розчинник: гексан/простий діетиловий ефір). Виділяють 3,05 г (57%) суміші обох альдегідів, 4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексанал і 4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)-пентанал.

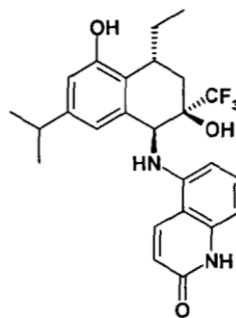
5-{{[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден}аміно}-1H-хінолін-2-он

Суміш з 4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексаналу і 4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)-пентаналу (600 мг, 1,8 ммоль), 5-аміно-1H-хінолін-2-он (287,4 мг, 1,79 ммоль) і 2,67 мл оцтової кислоти перемішують 3 дні при кімнатній температурі. Реакційну суміш три рази відганяють толуолом і залишок хроматографують (Flashmaster, розчинник: етилацетат/гексан). Виділяють 732,8 мг (86,1%) цільового іміну, а саме у вигляді суміші з 5-{{[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно}-1H-хінолін-2-ону і 5-{{[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)пентиліден]аміно}-1H-хінолін-2-ону. Суміш з 5-{{[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно}-1H-хінолін-2-ону і 5-{{[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)пентиліден]аміно}-1H-хінолін-2-ону (580 мг, 1,22 ммоль) розчиняють в 5,6 мл дихлорметану і при  $-10^\circ\text{C}$  по краплях змішують з 12,22 мл 1M розчину бортриброміду в дихлорметані. Після перемішування протягом трьох з половиною годин в температурному інтервалі між  $-10$  і  $+5^\circ\text{C}$  вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, дихлорме-

тан/ метанол) одержують 17,2 мг (6,11%) цільової сполуки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0,98-1,12 (9H), 1,87 (1H), 1,95-2,15 (2H), 2,36 (1H), 2,59 (1H), 2,94 (1H), 5,04 (1H), 6,45 (1H), 6,51-6,74 (4H), 7,34 (1H), 8,18 (1H).

Приклад 111



5-{{[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ ]-7-ізопропіл-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-

тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-1H-хінолін-2-он

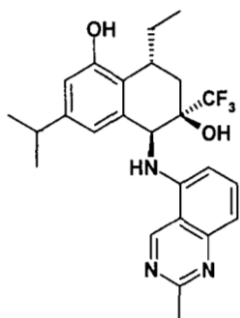
5-{{[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно}-1H-хінолін-2-он

Суміш з 4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексаналу і 4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)-пентаналу (600 мг, 1,8 ммоль), 5-аміно-1H-хінолін-2-ону (287,4 мг, 1,79 ммоль) і 2,67 мл оцтової кислоти перемішують 11 днів при кімнатній температурі. Реакційну суміш три рази відганяють толуолом і залишок хроматографують (Flashmaster, розчинник: етилацетат/гексан). Виділяють 554,1 мг (65,1%) цільового іміну, а саме у вигляді суміші 5-{{[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно}-1H-хінолін-2-ону і 5-{{[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-трифторметил]пентиліден]аміно}-1H-хінолін-2-ону. Суміш з 5-{{[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно}-1H-хінолін-2-ону і 5-{{[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-трифторметил]пентиліден]аміно}-1H-хінолін-2-ону (554,1 мг, 1,16 ммоль) розчиняють в 5,1 мл дихлорметану і при  $-20^\circ\text{C}$  по краплях змішують з 11,68 мл 1M розчином бортриброміду в дихлорметані. Після перемішування протягом трьох з половиною годин в температурному інтервалі між  $-20$  і  $0^\circ\text{C}$  вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні системи розчинників) одержують 30,1 мг (11,25%) цільової сполуки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0,91 (3H), 1,00-1,09 (6H), 1,69 (1H), 1,88-2,04 (2H), 2,33 (1H), 2,62 (1H), 3,24 (1H, частково знаходиться нижче сигнала

лу розчинника), 4,99 (1H), 6,44-6,51 (2H), 6,58 (1H), 6,60-6,70 (2H), 7,32 (1H), 8,20 (1H).

Приклад 112

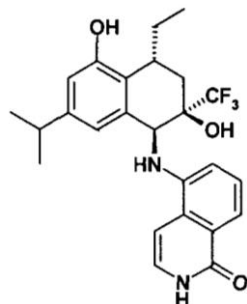


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-3-ізопропіл-5-[2-метилхіназолін-5-іламіно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Суміш з 1,1,1-трифтор-2-[(2-метилхіназолін-5-илимино)-метил]-4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-гексан-2-олу і 1,1,1-трифтор-3-метил-2-[(2-метилхіназолін-5-илимино)-метил]-4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-пентан-2-олу (558,2 мг, 1,18 ммоль), одержану з суміші описаних в прикладі 110 альдегідів і 5-аміно-2-метилхіназоліну, розчиняють в 5,1 мл дихлорметану і при -20°C по краплях змішують з 11,79 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після перемішування протягом трьох з половиною годин в температурному інтервалі між -20 і +5°C вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні фази, розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 30,5 мг (11,3%) цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0,92 (3H), 1,00-1,08 (6H), 1,70 (1H), 1,91-2,08 (2H), 2,38 (1H), 2,60 (1H), 3,29 (1H, частково знаходиться нижче сигналу розчинника), 5,12 (1H), 6,55-6,65 (2H), 6,78 (1H), 7,13 (1H), 7,74 (1H), 9,59 (1H).

Приклад 113

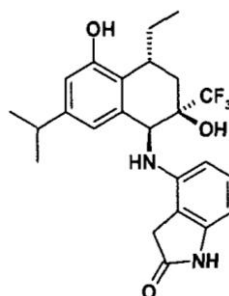


5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-ізопропіл-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-2Н-хінолін-1-он

Суміш з 5-[[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно}-2Н-хінолін-1-ону і 5-[[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-трифторметил]пентиліден]аміно}-2Н-хінолін-1-ону (500,8 мг, 1,06 ммоль), одержану з суміші описаних в прикладі 110 альдегідів і 5-аміно-2Н-хінолін-1-ону, розчиняють в 4,6 мл дихлорметану і при -20°C по краплях змішують з 10,6 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після перемішування протягом трьох з половиною годин в температурному інтервалі між -20 і +5°C вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють за допомогою 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після хроматографії на Flashmaster (NH<sub>2</sub>-фаза, розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 29,1 мг (12%) цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0,91 (3H), 0,96-1,08 (6H), 1,69 (1H), 1,91-2,04 (2H), 2,33 (1H), 2,60 (1H), 3,25 (1H, частково знаходиться нижче сигналу розчинника), 4,98 (1H), 6,58 (1H), 6,62 (1H), 6,81-6,93 (2H), 7,13 (1H), 7,32 (1H), 7,62 (1H).

Приклад 114



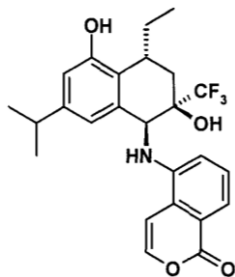
4-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-ізопропіл-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-1,3-дигідроіндол-2-он

Суміш з 5-[[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно}-1,3-дигідроіндол-2-ону і 5-[[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-трифторметил]пентиліден]аміно}-1,3-дигідроіндол-2-ону (578,6 мг, 1,26 ммоль), одержану з суміші описаних в прикладі 110 альдегідів і 4-аміно-1,3-дигідроіндол-2-он, розчиняють в 5,5 мл дихлорметану і при -20°C по краплях з змішують 12,5 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після перемішування протягом трьох з половиною годин в температурному інтервалі між -20 і +5°C вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, з 100 мл етилацетат розбавляють і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують і розчинник вида-

ляють ротаційним випарним апаратом. Після хроматографії на Flashmaster (NH<sub>2</sub>-фаза, розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 38,6 мг (13,8%) цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0,90 (3H), 1,03-1,11 (6H), 1,68 (1H), 1,83-2,00 (2H), 2,30 (1H), 2,65 (1H), 3,19-3,40 (3H, частково знаходиться нижче водного сигналу), 4,89 (1H), 6,29 (1H), 6,35 (1H), 6,55 (1H), 6,69 (1H), 7,03 (1H).

Приклад 115

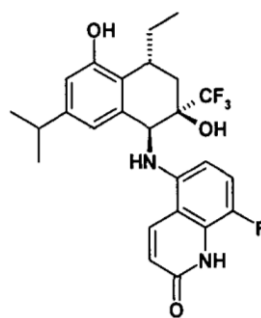


5-((1α,2α,4β)-7-ізопропіл-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-ізохромен-1-он

Суміш з 5-[[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно}-ізохромен-1-ону і 5-[[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-трифторметил]пентиліден]аміно}-ізохромен-1-ону (678,4 мг, 1,42 ммоль), одержану з суміші описаних в прикладі 110 альдегідів і 5-аміно-ізохромен-1-ону, розчиняють в 6,22 мл дихлорметану і при -20°C додають по краплях з 14,3 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після перемішування протягом трьох з половиною годин в температурному інтервалі між -20 і +5°C вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсоллом (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії на Flashmaster (NH<sub>2</sub>-фаза, розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 9,2 мг (2,8%) цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР(400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0,91 (3H), 0,98-1,11 (6H), 1,67 (1H), 1,99-2,05 (2H), 2,32 (1H), 2,62 (1H), 3,25 (1H, частково знаходиться нижче сигналу розчинника), 4,97 (1H), 6,56- 6,62 (2H), 6,87 (1H), 7,02 (1H), 7,31-7,45 (2H), 7,58 (1H).

Приклад 116

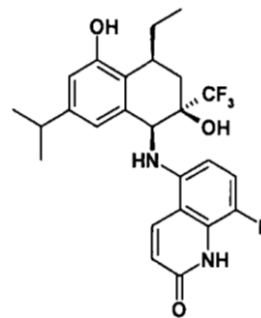


5-((1α,2α,4β)-7-ізопропіл-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

Суміш з 5-[[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-ону і 5-[[4-(4-ізопропіл-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-трифторметил]пентиліден]аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-ону (680 мг, 1,38 ммоль), одержаного з описаної в прикладі 110 суміші альдегідів і 5-аміно-8-фтор-1Н-хінолін-2-ону, розчиняють в 6,8 мл дихлорметану і при -10°C по краплях змішують з 13,81 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після перемішування протягом трьох з половиною годин в температурному інтервалі між -10 і +5°C вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсоллом (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії, включаючи ВЕРХ (різні фази, різні розчинники) одержують 31 мг (9,4%) цільової сполуки і 9,9 мг (3%) в положенні 4 епімерної сполуки (характеристика наведена в прикладі 117).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0,91 (3H), 1,00-1,10 (6H), 1,68 (1H), 1,88-2,03 (2H), 2,32 (1H), 2,62 (1H), 3,25 (1H, частково знаходиться нижче сигналу розчинника), 4,92 (1H), 6,39 (1H), 6,49-6,63 (3H), 7,19 (1H), 8,19 (1H).

Приклад 117



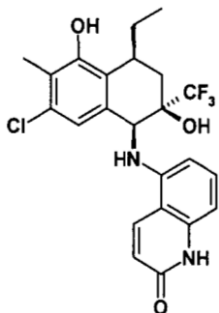
5-((1α,2α,4β)-7-ізопропіл-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-он



Синтез сполуки описаний в прикладі 116. Одержують 9,9 мг (3%) цільової 5 сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,05-1,18 (9H), 1,91 (1H), 2,04-2,20 (2H), 2,40 (1H), 2,67 (1H), 2,99 (1H), 4,99 (1H), 6,50-6,69 (4H), 7,28 (1H), 8,20 (1H).

Приклад 118



5-[(1α,2α,4α)-7-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1Н-хінолін-2-он

4-(4-хлор-3-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексанал

1г (2,93 ммоль) 4-(4-хлор-3-метил-2-метоксифеніл)-2-(трифторметил)-гексан-1,2-діол (одержаний аналогічно послідовності, описаної в прикладі 110: ацетилювання відповідного фенолу, зсув Фріса ацетильної групи, етерифікація фенолу, взаємодія Віттіга, знова реакція, відновлення складного ефіру до спирту) піддають взаємодії звичайним способом з SO<sub>3</sub>/піридиновим комплексом. Після тригодинного перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш виливають в суміш з насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl і льоду. Три рази екстрагують простим метил-трет.бутиловим ефіром. Об'єднані органічні екстракти два рази промивають розсолем і висушують (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, розчинник: гексан/етилацетат). Одержують 290 мг (29,2%) цільового альдегіду у вигляді суміші обох діастереомерів (в кожному випадку як рацемат).

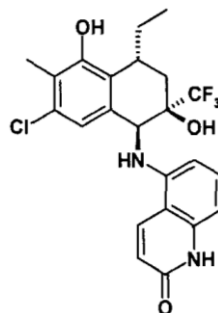
5-[[4-(4-хлор-3-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-1Н-хінолін-2-он

4-(4-хлор-3-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексанал (290 мг, 0,86 ммоль), 5-аміно-1Н-хінолін-2-он (137,4 мг, 0,86 ммоль) і 3 мл оцтової кислоти два дні перемішують при кімнатній температурі. Реакційну суміш двічі відганяють толуолом і дихлорметаном і залишок хроматографують (Flashmaster, розчинник: дихлорметан/метанол). Виділяють 327,8 мг (79,5%) цільового іміну, 5-[[4-(4-хлор-3-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-1Н-хінолін-2-ону у вигляді суміші обох діастереомерів (в кожному випадку як рацемат). Описаний в попередньому розділі імін, 5-[[4-(4-хлор-3-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-1Н-хінолін-2-он (327,8 мг (0,68 ммоль) додають в 3,2 мл дихлор-

метану і при -40°C по краплях змішують з 6,82 мл 1М розчину BBr<sub>3</sub> в дихлорметані. Після тригодинного перемішування в температурному інтервалі між -40 і +10°C вихідна речовина більше не є присутньою. Реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолем, висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок хроматографують. Виділяють після багаторазової хроматографії (різні системи, розчинник: дихлорметан/метанол) 9,3 мг (2,9%) цільової сполуки (забруднена) і 39,2 мг (12,3%) в положенні 4 епімерної сполуки (див. приклад 119).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1,08 (3H), 1,85-2,10 (3H), 2,22 (3H), 2,40 (1H), 3,01 (1H), 5,08 (1H), 6,48 (1H), 6,59 (1H), 6,68 (1H), 6,82 (1H), 7,38 (1H), 8,19 (1H).

Приклад 119



5-[(1α,2α,4β)-7-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1Н-хінолін-2-он

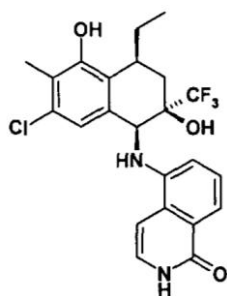
Було одержано 39,2 мг (12,3%) зазначеної в заголовку сполуки (див. приклад 118), а саме у вигляді рацемату. Розщеплення рацематів описано в наступному прикладі.

Приклади 119A і 119B

5-[(1R,2S,4S)-7-хлор-2,5-дигідрокси-6-метил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1Н-хінолін-2-он і 5-[(1S,2R,4R)-7-хлор-2,5-дигідрокси-6-метил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1Н-хінолін-2-он

Наведена в прикладі 119 сполука (104 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IA 5 μ, розчинник гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 43,2 мг (41,5%) одного енантіомера (час утримання: 10,5-12,7 хвилин) і 40,7 мг (45,2%) іншого енантіомера (час утримання: 15,1-18 хвилин). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 120

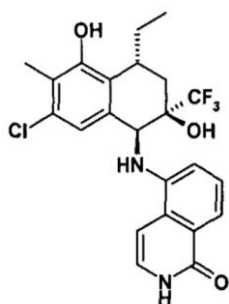


5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-7-хлор-2,5-дигідрокси-6-метил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-2Н-хінолін-1-он

5-[[4-(4-хлор-3-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно}-2Н-хінолін-1-он (366 мг, 0,76 ммоль), одержаний з описаного в прикладі 118 альдегіду і 5-аміно-2Н-хінолін-1-он, розчиняють в 3,7 мл дихлорметану і при -40°C по краплях змішують з 7,62 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування в температурному інтервалі між -40 і +10°C вихідна речовина більше не є присутньою. Реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолон, висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок багаторазово хроматографують. Виділяють 10,5 мг (3%) цільової сполуки (трохи забрудненої) і 12,7 мг (3,6%) в положенні 4 епімерної сполуки (див. приклад 121).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,09 (3H), 1,82-2,11 (3H), 2,22 (3H), 2,39 (1H), 3,02 (1H), 5,03 (1H), 6,79-6,83 (2H), 7,07 (1H), 7,13 (1H), 7,38 (1H), 7,69 (1H).

Приклад 121



5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-хлор-2,5-дигідрокси-6-метил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-2Н-хінолін-1-он

Було одержано 12,7 мг (3,6%) зазначеної в заголовку сполуки (див. приклад 120), а саме у вигляді рацемату. Розщеплення рацематів описано в наступному прикладі.

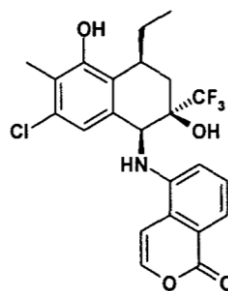
Приклади 121А і 121В

5-[(1R,2S,4S)-7-хлор-2,5-дигідрокси-6-метил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-2Н-хінолін-1-он і

5-[(1S,2R,4R)-7-хлор-2,5-дигідрокси-6-метил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-2Н-хінолін-1-он

Наведена в прикладі 121 рацемічна сполука (64 мг) за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IA 5  $\mu$ , розчинник гексан/етанол) розділяється в свої енантіомери. Одержують 28,1 мг (43,9%) одного енантіомера (час утримання: 13,8-16 хвилин) і 33,3 мг (52%) іншого енантіомера (час утримання: 16-20 хвилин, одержують ще 13,6% забруднення і 1,6% енантіомера зі скороченим часом утримання). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 122

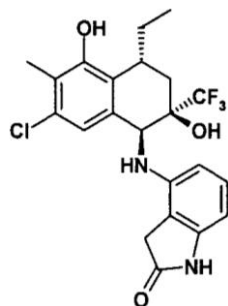


5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-7-хлор-2,5-дигідрокси-6-метил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}ізохромен-1-он

5-[[4-(4-хлор-3-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно}-ізохромен-1-он (408,6 мг, 0,85 ммоль), одержаний з описаного в прикладі 118 альдегіду і 5-аміно-ізохромен-1-ону, розчиняють в 4 мл дихлорметану і при -40°C по краплях змішують з 8,5 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування в температурному інтервалі між -40 і +10°C вихідна речовина більше не є присутньою. Реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолон, висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок багаторазово хроматографують. Виділяють 20,7 мг (5,2%) сполуки зазначеної в заголовку (забруднена).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,08 (3H), 1,80-2,12 (3H), 2,22 (3H), 2,49 (1H), 3,03 (1H), 5,03 (1H), 6,65 (1H), 6,83 (1H), 7,18 (1H), 7,30-7,45 (2H), 7,58 (1H).

Приклад 123



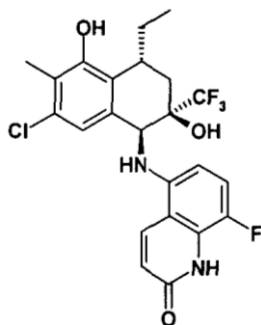
4-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-7-хлор-2,5-дигідрокси-6-метил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-

тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-1,3-дигідроіндол-2-он

5-[[4-(4-хлор-3-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-1,3-дигідроіндол-2-он (295,8 мг, 0,63 ммоль), одержаний з описаного в прикладі 118 альдегіду і 5-аміно-1,3-дигідроіндол-2-ону, розчиняють в 3 мл дихлорметану і при  $-40^{\circ}\text{C}$  змішують по краплях з 6,3 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування в температурному інтервалі між  $-40$  і  $+10^{\circ}\text{C}$  вихідна речовина більше не є присутньою. Реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок багаторазово хроматографують. Виділяють 19,1 мг (6,6%) сполуки, зазначеної в заголовку.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0,90 (3H), 1,69 (1H), 1,80-2,00 (2H), 2,22 (3H), 2,30 (1H), 3,25-3,43 (3H, сигнали знаходяться частково під сигналом розчинника), 4,89 (1H), 6,28-6,32 (2H), 6,89 (1H), 7,05 (1H).

Приклад 124



5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фтор-1H-хінолін-2-он

5-[[4-(4-хлор-3-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-8-фтор-1H-хінолін-2-он (628,8 мг, 1,26 ммоль), одержаний з описаного в прикладі 118 альдегіду і 5-аміно-8-фтор-1H-хінолін-2-ону, розчиняють в 7,3 мл дихлорметану і при  $-40^{\circ}\text{C}$  по краплях змішують з 12,6 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування в температурному інтервалі між  $-40$  і  $+10^{\circ}\text{C}$  вихідна речовина більше не є присутньою. Реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок два рази хроматографують (Flashmaster, розчинник: дихлорметан/метанол). Виділяють 52,8 мг (8,6%) цільової сполуки.

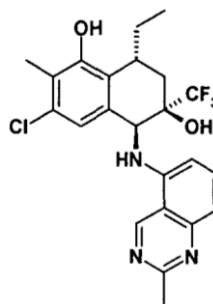
Приклади 124A і 124B

5-[[[(1R,2S,4S)-7-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фтор-1H-хінолін-

2-он і 5-[[[(1S,2R,4R)-7-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фтор-1H-хінолін-2-он

Наведена в прикладі 124 рацемічна сполука (35,4 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IA 5  $\mu$ , розчинник гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 14,5 мг (41%) одного енантіомера (час утримання: 9,1-10,4 хвилини) і 17,5 мг (49,4%) іншого енантіомера (час утримання: 10,9-13,2 хвилини). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 125

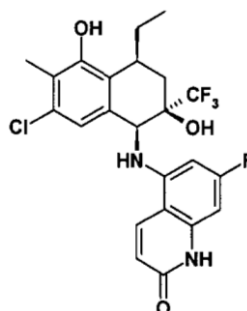


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-3-хлор-8-етил-2-метил-5-[2-метилхіназолін-5-іламіно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

1,1,1-трифтор-2-[(2-метилхіназолін-5-илиміно)-метил]-4-(4-хлор-3-метил-2-метоксифеніл)-гексан-2-ол (353,1 мг, 0,74 ммоль), одержаний з описаного в прикладі 118 альдегіду і 5-аміно-2-метилхіназоліну, розчиняють в 3,6 мл дихлорметану і при  $-20^{\circ}\text{C}$  по краплях змішують з 7,36 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після перемішування протягом трьох з половиною годин в температурному інтервалі між  $-20$  і  $+5^{\circ}\text{C}$  вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Після промивання розсоллом об'єднаних органічних екстрактів висушують ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні фази, розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 34,6 мг (10,1%) цільової сполуки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0,95 (3H), 1,70 (1H), 1,85-2,07 (2H), 2,23 (3H), 2,38 (1H), 3,35 (1H, сигнал знаходиться частково під сигналом розчинника), 5,09 (1H), 6,76 (1H), 6,82 (1H), 7,18 (1H), 7,78 (1H), 9,59 (1H).

Приклад 126



5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-7-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

5-[[[4-(4-хлор-3-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он (367,3 мг (0,74 ммоль), одержаний з описаного в прикладі 118 альдегіду і 5-аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-ону, вводять в 8 мл дихлорметану і при -40°C по краплях змішують з 7,36 мл 1М розчину BBr<sub>3</sub> в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при -40°C можливо довести реакцію повільно до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок хроматографують (Flashmaster, розчинник: дихлорметан/метанол). Виділяють 304,9 мг (85,4%), а саме у вигляді суміші цільової сполуки з епімерною сполукою в положенні 4. 100 мг цієї суміші розділяють за допомогою ВЕРХ (Kromasil NH<sub>2</sub> 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол). При цьому одержують 28,7 мг (27,3%) сполуки зазначеної в заголовку і 38,7 мг (36,9%) в положенні 4 епімерної сполуки (приклад 127).

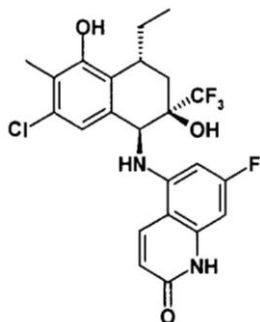
Приклади 126А і 126В

5-[[[(1R,2S,4R)-7-хлор-2, 5-дигідрокси-4-етил-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он і

5-[[[(1S,2R,4S)-7-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

Наведена в прикладі 126 рацемічна сполука (17,2 мг) за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник гексан/етанол) розділяється в свої енантіомери. Одержують 5,3 мг (31,2%) одного енантіомера (час утримання: 8,8-11,5 хвилин) і 5,0 мг (29,4%) іншого енантіомера (час утримання: 13,7-15,8 хвилин). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 127



5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-

тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

38,7 мг (36,9%) зазначеної в заголовку сполуки було одержано (див. приклад 126), а саме у вигляді рацемату. Розщеплення рацематів описано в наступному прикладі.

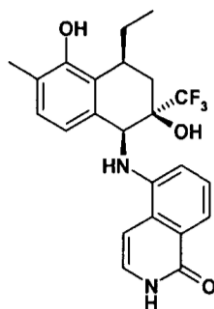
Приклади 127А і 127В

5-[[[(1R,2S,4S)-7-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он і

5-[[[(1S,2R,4R)-7-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

27,2 мг наведеної в прикладі 127 сполуки розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IA 5  $\mu$ , розчинник гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 7,7 мг (28,3%) одного енантіомера (час утримання: 11,2-14,5 хвилин) і 10,4 мг (38,2%) іншого енантіомера (час утримання: 14,5-17,9 хвилин). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 128

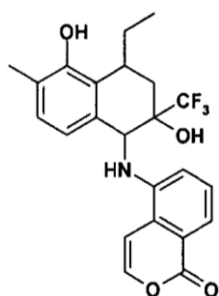


5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4-етил-2,5-дигідрокси-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-2Н-хінолін-1-он

5-[[[4-(4-хлор-3-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно]-2Н-хінолін-1-он (366,5 мг, 0,76 ммоль), одержаний з описаного в прикладі 118 альдегіду і 5-аміно-2Н-хінолін-1-он, вводять в 3,7 мл дихлорметану і при -40°C по краплях змішують з 7,62 мл 1М розчину BBr<sub>3</sub> в дихлорметані. Після тригодинного перемішування в температурному інтервалі між -40 і +10°C вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Після промивання розсоллом об'єднаних органічних екстрактів висушують (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні фази, розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 5,2 мг (1,6%) сполуки зазначеної в заголовку. Дехлорована сполука утворюється під час синтезу альдегіду, імовірно в одній з стадій відновлення.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,09 (3H), 1,83-2,13 (3H), 2,18 (3H), 2,40 (1H), 3,08 (1H), 5,03 (1H), 6,68 (1H), 6,79 (1H), 6,85 (1H), 7,02-7,13 (2H), 7,33 (1H), 7,65 (1H).

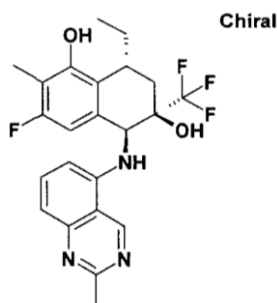
Приклад 129



5-([4-етил-2,5-дигідрокси-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно)ізохромен-1-он

5-([4-(4-хлор-3-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден]аміно)-ізохромен-1-он (408,6 мг, 0,85 ммоль), одержаний з описаного в прикладі 118 альдегіду і 5-аміно-ізохромен-1-ону, вводять в 4 мл дихлорметану і при  $-40^{\circ}\text{C}$  по краплях змішують з 8,48 мл 1М розчину  $\text{BBr}_3$  в дихлорметані. Після тригодинного перемішування в температурному інтервалі між  $-40$  і  $+10^{\circ}\text{C}$  вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Після промивання розсолом об'єднаних органічних екстрактів висушують ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні фази, розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 13,3 мг (3,6%) сполуки зазначеної в заголовку у вигляді суміші стереоізомерів. Ця дехлорована сполука утворюється під час одержання альдегіду, імовірно в одній зі стадій відновлення.

Приклад 130



(5S,6R,8R)-8-етил-2,3-дифтор-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексанал:

До 18,6 г (147 ммоль) 3-фтор-2-метилфенолу (Lock et al. Chem. Ber. 1936, 69, 2253-55) в 150 мл дихлорметану і 16,6 мл піридину додають по краплях при  $0^{\circ}\text{C}$  13,5 мл (155 ммоль) хлориду пропіонової кислоти. Перемішують суміш протягом двох годин і додають 100 мл 2 М соляної кислоти. Екстрагують за допомогою дихлорметану і промивають водою. Після висушування над сульфатом натрію і видалення розчинника в вакуумі одержують 20,6 г складний 3-фтор-2-метилфеніловий ефір пропіонової кислоти. 20,6 г (113 ммоль) складного 3-

фтор-2-метилфенілового ефіру в 12 мл 1,2-дихлорбензолу додають по краплях до 15,1 г (113 ммоль) трихлориду алюмінію в 12 мл 1,2-дихлорбензолу і по закінченні суміш перемішують протягом 6 годин при  $100^{\circ}\text{C}$ . Залишають охолоджуватися, розбавляють дихлорметаном і виливають обережно в суміш з 2 М соляної кислоти і льоду. Фази розділяють, екстрагують за допомогою дихлорметану, промивають насиченим розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 10-20%) очищують і одержують 19 г 1-(4-фтор-2-гідрокси-3-метилфеніл)пропан-1-он. 7,96 г (43,8 ммоль)

1-(4-фтор-2-гідрокси-3-метилфеніл)пропан-1-ону розчиняють в 65 мл ацетону і додають 11,3 г карбонату калію і 4,96 мл (79 ммоль) метилйодиду. Суміш 20 годин кип'ятять в колбі зі зворотним холодильником, причому через 16 годин додають додаткові 3 г карбонату калію і 1,5 мл (22 ммоль) метилйодиду. Розчинник в значній мірі видаляють, залишок виливають в воду і екстрагують простим діетиловим ефіром. Промивають водою, сушать над сульфатом натрію і після видалення розчинника в вакуумі одержують 7,9 г 1-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)пропан-1-ону. 27,3 г (416 ммоль) цинкового пилу і 570 мг (2,05 ммоль) хлориду свинцю(II) суспендують в 211 мл ТГФ і при кімнатній температурі додають 25,4 мл (364 ммоль) дибромметану. Перемішують в наступні 30 хвилин при кімнатній температурі і додають по краплях при  $0^{\circ}\text{C}$  49 мл (49 ммоль) 1 М розчину хлориду титану (IV) в дихлорметані. Охолоджувальну ванну видаляють і через годину реакційну суміш знову охолоджують до  $0^{\circ}\text{C}$ . 9,5 г (48 ммоль) 1-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)пропан-1-он в 28 мл ТГФ додають по краплях. Перемішують протягом двох додаткових годин при кімнатній температурі. Розбавляють простим діетиловим ефіром і реакційну суміш обережно додають в суміш з 4 М соляної кислоти і льоду. Фази розділяють, екстрагують простим діетиловим ефіром, промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/простий діізопропіловий ефір 0-20%) очищують і одержують 5,7 г 3-фтор-2-метил-6-(1-метилпропіл)анізол.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  = 1,01 (t, 3H), 2,20 (d, 1H), 2,47 (qdd, 2H), 3,68 (s, 1H), 5,02 (ddd, 1H), 5,14 (ddd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H).

До 5,7 г (29,3 ммоль) 3-фтор-2-метил-6-(1-метилпропіл)анізолу, 7,7 мл (170 ммоль) етилтрифторпропаноату і 15 г молекулярного сита при  $0^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин додають по краплях 0,76 г (0,88 ммоль)  $[\text{Cu}(\text{R},\text{R})\text{-2,2-біс}(4,5\text{-дигідро-4-трет-бутилоксазолін-2-іл)пропан})(\text{H}_2\text{O})_2][(\text{SbF}_6)_2]$  в 38 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують 16 годин при  $0^{\circ}\text{C}$  і реакційну суміш очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат 0-20%). Одержують 8,7 г складного етилового ефіру (R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекс-4-єнової кислоти у вигляді E/Z суміші з надлишком енантіомерів більше 80%, і таким чином одержу-

ють 13,9 сирого E/Z-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-(трифторметил)-гекс-4-ен-1,2-діолу. 4,0 г (11 ммоль) складного етилового ефіру (2R, 4E/Z)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекс-4-єнової кислоти розчиняють в 180 мл 2,2,2-трифторетанолу і додають 400 мг палладію на вугіллі (10%-ний). Суспензію збовтують під атмосферою водню при 100 бар до повної взаємодії. Суміш фільтрують крізь целіт причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Концентрований вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 15%) і одержують 3,7 г (10 ммоль) складного етилового ефіру (2R,4R/S)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексанової кислоти у вигляді суміші діастереомерів. 3,7 г (10 ммоль) складного етилового ефіру (2R,4R/S)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексанової кислоти охолоджують в 132 мл простого діетилового ефіру до -15°C і протягом 10 хвилин порційно додають 1,03 г (27,3 ммоль) твердого алюмогідриду літію. Перемішують 3 години при -10°C і обережно додають етилацетат і воду. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз екстрагують етилацетатом. Промивають насиченим розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Після видалення розчинника одержують 3,4 г сирого 4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексаналу у вигляді суміші діастереомерів. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/простий діізопропіловий ефір 0-30%) дає 1,04 г (2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 0,82 (t, 3H), 1,55-1,73 (m, 2H), 2,33 (dd, 1H), 2,36 (dd, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,20 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 8,89 (s, 1H).

і 1,13 г (2R,4S)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу.

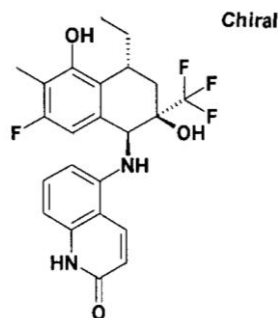
<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ 0,71 (t, 3H), 1,50-1,70 (m, 2H), 2,34 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,93 (dd, 2H), 9,69 (s, 1H).

300 мг (0,93 ммоль) (2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу і 165 мг (1,04 ммоль) 5-аміно-2-метилхіназоліну розчиняють в 20 мл толуолу і 0,56 мл (1,86 ммоль) трет-бутилату титану і додають 0,11 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш нагрівають 2 години до 100°, після охолодження виливають в воду і енергійно перемішують. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз екстрагують етилацетатом. Промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють в вакуумі і одержують 530 мг (2R4R)-4-

(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-1-[(2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)гексан-2-олу у вигляді вихідного продукту. Очищення колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 0-50%) дає 250 мг чистого іміну, який розчиняють в 22 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і охолоджують до -30°C. 4,3 мл (4,3 ммоль) 1M розчину BBr<sub>3</sub> в дихлорметані повільно додають по краплях протягом 5 хв. і залишають нагріватися протягом 22 годин до кімнатної температури. Реакційний розчин виливають в суміш з насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> і льоду. Багаторазово екстрагують етилацетатом, промивають насиченим розчином NaCl і сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Очищення колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 0-100%) дає 147 мг продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300MHz, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,92 (t, 3H), 1,68 (ddq, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,01 (dd, 1H), 2,08 (d, 3H), 2,35 (dd, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 10 6,50 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 9,57 (s, 1H).

Приклад 131

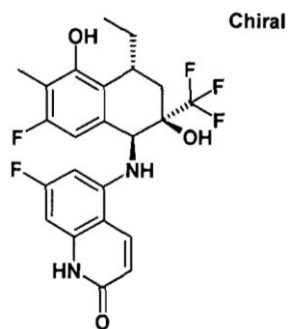


5-[(1S,2R,4R)-4-етил-7-фтор-2,5-дигідрокси-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}хінолін-2(1H)-он

Аналогічно прикладу 130 піддають взаємодії 300 мг (0,93 ммоль) (2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 149 мг (0,93 ммоль) 5-амінохінолін-2(1H)-ону і 0,27 мл трет-бутилату титану до одержання 5-[(2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно}хінолін-2(1H)-ону. 210 мг хроматографічно очищеного іміну (силікагель, гексан/етилацетат 0-80%) циклізують аналогічно прикладу 130 при -30°C з 3,6 мл (3,6 ммоль) 1 M розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 0-100%) дає 203 мг цільового продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,90 (t, 3H), 1,66 (ddq, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,08 (d, 3H), 2,32 (dd, 1H), 3,33 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,19 (d, 1H).

Приклад 132

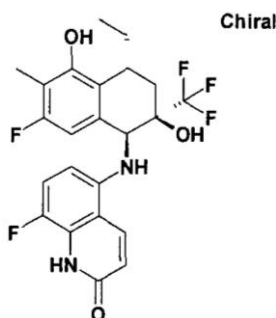


5-[(1S,2R,4R)-4-етил-7-фтор-2,5-дигідрокси-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-7-фторхінолін-2(1H)-он

Аналогічно прикладу 130 піддають взаємодії 271 мг (0,51 ммоль) (2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 90 мг (0,51 ммоль) 5-аміно-7-фторхінолін-2(1H)-он і 0,32 мл (1,02 ммоль) трет-бутилату титану до одержання 7-фтор-5-[(2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]амінохінолін-2(1H)-ону. 320 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 130 при -30°C з 4,1 мл (4,1 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 50%) дає 165 мг цільового продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,91 (t, 3H), 1,68 (ddq, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,99 25 (dd, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,33 (dd, 1H), 3,32 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

Приклад 133



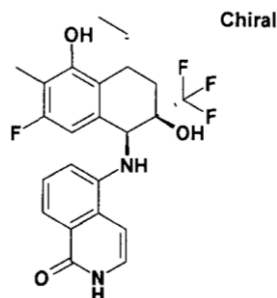
5-[(1S,2R,4R)-4-етил-7-фтор-2,5-дигідрокси-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-8-фторхінолін-2(1H)-он

Аналогічно прикладу 130 піддають взаємодії 300 мг (0,93 ммоль) (2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексанал, 165 мг (0,93 ммоль) 5-аміно-8-фторхінолін-2(1H)-ону і 0,58 мл трет-бутилату титану до одержання 8-фтор-5-[(2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]амінохінолін-2(1H)-ону. 280 мг хроматографічно очищеного іміну (силіка-

гель, гексан/етилацетат 0-75%) циклізують аналогічно прикладу 130 при -30°C з 4,6 мл (4,6 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 0-100%) дає 230 мг цільового продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,90 (t, 3H), 1,67 (ddq, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,97 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,31 (dd, 1H), 3,32 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 8,18 (d, 1H).

Приклад 134

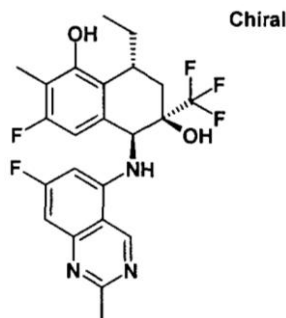


5-[(1S,2R,4R)-4-етил-7-фтор-2,5-дигідрокси-6-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміноізохінолін-1(2H)-он

Аналогічно прикладу 130 піддають взаємодії 200 мг (0,62 ммоль) (2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 100 мг (0,62 ммоль) 5-аміноізохінолін-1(2H)-ону і 0,39 мл (1,25 ммоль) трет-бутилату титану до одержання 5-[(2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміноізохінолін-1(2H)-ону. 460 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 130 при -30°C з 7,9 мл (7,9 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 50-100%) дає 223 мг цільового продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,91 (t, 3H), 1,69 (ddq, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,02 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,32 (dd, 1H), 3,31 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,65 (d, 1H).

Приклад 135



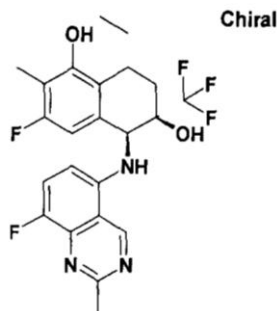
(5S,6R,8R)-8-етил-3-фтор-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-2-метил-6-

(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 130 піддають взаємодії 300 мг (0,93 ммоль) (2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 183 мг (1,03 ммоль) 5-аміно-7-фтор-2-метилхіназоліну і 0,58 мл (1,86 ммоль) трет-бутилату титану до одержання 5-[[[(2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-1-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)гексан-2-олу. 460 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 130 при -30°C з 7,6 мл (7,6 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 0-65%) дає 135 мг цільового продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 0,90 (t, 3H), 1,64 (ddq, 1H), 1,87 (ddq, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,03 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 9,31 (s, 1H).

Приклад 136

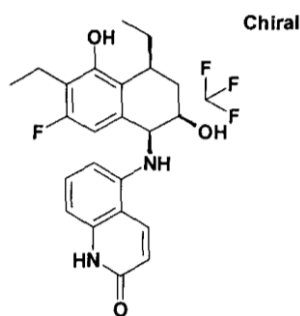


(5S,6R,8R)-8-етил-3-фтор-5-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-2-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 130 піддають взаємодії 300 мг (0,93 ммоль) (2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 183 мг (1,03 ммоль) 5-аміно-8-фтор-2-метилхіназоліну і 0,58 мл (1,86 ммоль) трет-бутилату титану до одержання 5-[[[(2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-1-[(8-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)гексан-2-олу. 450 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 130 при -30°C з 7,6 мл (7,6 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 0-65%) дає 77 мг цільового продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 0,88 (t, 3H), 1,62 (ddq, 1H), 1,86 (ddq, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,02 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 9,44 (s, 1H).

Приклад 137



5-[(1S,2R,4S)-4,6-діетил-7-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}хінолін-2(1H)-он

4-(3-етил-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексанал:

До 615 мг (4 ммоль) 2'-фтор-6-гідроксиацетофенону в діетиленгліколі додають 224 мг (4 ммоль) гідроксиду калію і 240 мг (4,8 ммоль) гідразингідрату і нагрівають 3 години до 160°C. Потім протягом 3 годин температуру ванни підвищують до 210°C, причому реакційна посуда була накрита тільки дистильційним містком. Після охолодження виливають в насичений розчин хлориду амонію, екстрагують простим діетиловим ефіром, промивають водою і насиченим розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Після видалення розчинника одержують 600 мг сирого 2-етил-3-фторфенолу. До 600 мг (4 ммоль) 2-етил-3-фторфенолу в 10 мл дихлорметану і 0,64 мл піридину при 0°C додають по краплях 0,48 мл (5,5 ммоль) хлориду пропіонової кислоти. Суміш перемішують протягом 4 годин і додають 20 мл 2 М соляної кислоти. Екстрагують за допомогою дихлорметану і промивають водою. Після висушування над сульфатом натрію, видалення розчинника в вакуумі і хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат 25%) одержують 580 мг складного 2-етил-3-фторфенолового ефіру пропіонової кислоти. 580 мг (3 ммоль) складного 2-етил-3-фторфенолового ефіру пропіонової кислоти в 2 мл 1,2-дихлорбензолу додають по краплях до 0,4 г (3 ммоль) трихлориду алюмінію в 3 мл 1,2-дихлорбензолу і по закінченні суміш протягом 3 годин перемішують при 100°C і 16 годин при кімнатній температурі. Залишають охолоджуватися, розбавляють дихлорметаном і виливають обережно в суміш з 2 М соляної кислоти і льоду. Фази розділяють, екстрагують за допомогою дихлорметану, промивають водою і насиченим розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 10%) і одержують 580 мг 1-(3-етил-4-фтор-2-гідроксифеніл)пропан-1-ону. 580 мг (3 ммоль) 1-(3-етил-4-фтор-2-гідроксифеніл)пропан-1-ону розчиняють в 4,6 мл ацетону і додають 0,77 г (5,4 ммоль) карбонату калію і 0,33 мл (5,4 ммоль) метилйодиду. Суміш нагрівають 4 години до 70°C, перемішують 12 годин при кімнатній температурі і по закінченні в значній мірі видаляють розчинник. Залишок виливають в воду і екстрагують простим діетиловим ефіром. Промивають водою, сушать над сульфатом натрію і після видалення розчин-

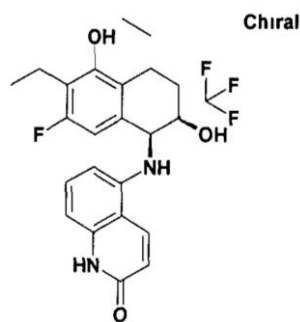


ника в вакуумі одержують 700 мг 1-(3-етил-4-фтор-2-метоксифеніл)пропан-1-он у вигляді вихідного продукту. 2,66 г (40 ммоль) цинкового пилу і 56 мг (0,2 ммоль) хлориду свинцю(II) суспендують в 20 мл ТГФ і при 0°C додають 2,5 мл (35 ммоль) дибромметану. Перемішують в наступні 30 хвилин при кімнатній температурі і при 0°C додають по краплях 4,7 мл (4,7 ммоль) 1 М розчину хлориду титану (IV) в дихлорметані. Охолоджувальну ванну видаляють і через годину реакційну суміш знову охолоджують до 0°C. 700 мг (3,3 ммоль) 1-(3-етил-4-фтор-2-метоксифеніл)пропан-1-ону додають по краплях в 3 мл ТГФ. Перемішують протягом години при кімнатній температурі. Розбавляють простим діетиловим ефіром і реакційну суміш обережно додають в суміш з 4 М соляної кислоти і льоду, причому температура не перевищує 5°C. Фази розділяють, екстрагують простим діетиловим ефіром, промивають водою і насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/простий діізопропіловий ефір 0-20%) і одержують 650 мг 2-етил-3-фтор-6-(1-метилпропіл)анізоли. До 650 мг (3,2 ммоль) 2-етил-3-фтор-6-(1-метилпропіл)анізоли, 1,3 мл (9,6 ммоль) етилтрифторпірувату і 2 г молекулярного сита при 0°C протягом 30 хвилин додають по краплях 23 мг (0,026 ммоль)  $[Cu(R,R)-2,2\text{-біс}(4,5\text{-дигідро-4-трет-бутилоксазолін-2-іл)пропан})(H_2O)_2](SbF_6)_2$ , в 85 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують 16 годин при 0°C і реакційну суміш очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат 0-10%). Одержують 600 мг складного етилового ефіру (R)-4-(3-етил-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гекс-4-єнної кислоти у вигляді E/Z суміші з надлишком енантіомерів більше 80%. 200 мг (0,53 ммоль) складного етилового ефіру E/Z-4-(3,4-дифтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гекс-4-єнної кислоти охолоджують в 8 мл простого діетилового ефіру до -5°C і порційно додають 40 мг (1,06 ммоль) твердого алюмогідриду літію. Перемішують одну годину при кімнатній температурі і виливають в насичений розчин хлориду амонію. Фази розділяють і багаторазово екстрагують етилацетатом. Промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють в вакуумі і після хроматографії на силікагелі (гексан/простий діізопропіловий ефір, 25%) одержують (2R,4E/Z)-4-(3-етил-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гекс-4-єнал. 102 мг (2R,4E/Z)-4-(3-етил-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гекс-4-єналу розчиняють в 5 мл трифторетанолу і додають 50 мг палладію на вугіллі (10%-ий). Суспензію збовтують під атмосферою водню при нормальному тиску до повної взаємодії. Суміш фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Після видалення розчинника одержують 16,188 мг сирого (2R,4R/S)-4-(3-етил-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексанау у вигляді суміші діастереомерів. 45 мг (0,13 ммоль) (2R,4R/S)-4-(3-етил-

4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексанау і 21,4 мг (0,13 ммоль) 5-амінохінолін-2(1H)-ону розчиняють в 20 мл толуолу і 0,56 мл (1,86 ммоль) трет-бутилату титану і додають 0,11 мл оцтової кислоти. Нагрівають реакційну суміш 2 години до 100°, після охолодження виливають в воду і енергійно перемішують. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз екстрагують етилацетатом. Промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють в вакуумі і одержують 80 мг (5-((2R,4R/S)-4-(3-етил-4-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден)аміно}хінолін-2(1H)-ону у вигляді вихідного продукту. Імін розчиняють в 4,4 мл  $CH_2Cl_2$  і охолоджують до -30°C. 1,5 мл (1,5 ммоль) 1М розчину  $BBr_3$  в дихлорметані повільно додають по краплях протягом 15 хв. і залишають нагріватися протягом 22 годин до кімнатної температури. Реакційний розчин виливають в суміш з насиченого розчину  $NaHCO_3$  і льоду. Багаторазово екстрагують етилацетатом, промивають насиченим розчином  $NaCl$  і сушать над  $Na_2SO_4$ . Очищення колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/ізо-пропанол 16%) і наступна препаративна тонкошарова хроматографія на амінофазі (Merck  $NH_2F_{254}$ , етилацетат/триетиламін, 2%) дає 8 мг сполуки, зазначеної в заголовку і 6 мг відповідного 8R-діастереомера.

$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ );  $\delta$  = 1,07 (t, 3H), 1,08 (t, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,03 (dd, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,62 (q, 2H), 2,99 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 6,47 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 8,20 (d, 1H).

#### Приклад 138

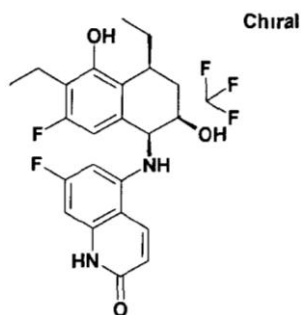


5-((1S,2R,4r)-4,6-діетил-7-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}хінолін-2(1H)-он

6 мг цільового продукту одержують як описано в прикладі 137 після препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі і амінофазі.

$^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ );  $\delta$  = 0,91 (t, 3H), 1,08 (t, 3H), 1,67 (ddq, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,00 (dd, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,63 (q, 2H), 3,32 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,19 (d, 1H).

#### Приклад 139

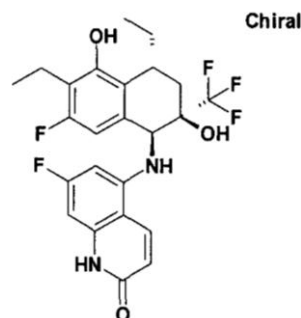


5-[[[(7S,2R,4S)-4,6-діетил-7-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фторхінолін-2(1H)-он

Аналогічно прикладу 137 піддають взаємодії 45 мг (0,13 ммоль) (2R,4R/S)-4-(3-етил-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 23 мг (0,13 ммоль) 5-аміно-7-фторхінолін-2(1H)-ону і 0,09 мл (0,27 ммоль) трет-бутилату титану до одержання 5-[[[(2R,4R/S)-4-(3-етил-4-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-7-фторхінолін-2(1H)-ону. 80 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 137 при  $-30^{\circ}\text{C}$  з 1,3 мл (1,3 ммоль) 1 М розчину бортриброміду. Очищення колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/ізо-пропанол 16%) і наступна препаративна тонкошарова хроматографія на амінофазі (Merck  $\text{NH}_2\text{F}_{254}$ , етилацетат/триетиламін, 2%) дає 7 мг сполуки зазначеної в заголовку і 5 мг відповідного (8R)-діастереомера.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 1,07 (t, 3H), 1,08 (t, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,06 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,63 (q, 2H), 2,99 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 6,38 (d, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Приклад 140

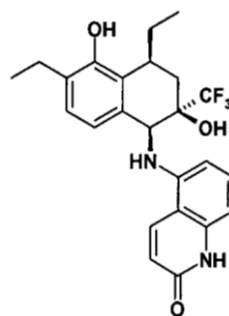


5-[[[(1S,2R,4R)-4,6-діетил-7-фтор-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фторхінолін-2(1H)-он

5 мг цільового продукту одержують як описано в прикладі 139 після препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі і амінофазі.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 0,91 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,67 (ddq, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 2,64 (q, 2H), 3,31 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

Приклад 141



5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4,6-діетил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-1H-хінолін-2-он

4-(3-етил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексанал 2,28 (7,12 ммоль) суміші з 4-(3-етил-2-метоксифеніл)-2-(трифторметил)-гексан-1,2-діолу і 4-(3-етил-2-метоксифеніл)-3-метил-2-(трифторметил)-пентан-1,2-діолу (одержують аналогічно описаній в прикладі 110 послідовності: ацетилювання відповідного фенолу, зсув Фріса ацетильної групи, етерифікація фенолу, взаємодія Віттіга, знова реакція, відновлення складного ефіру до спирту) піддають взаємодії звичайним способом з  $\text{SO}_3$ /піридиновим комплексом (3,4 г, 21,35 ммоль). Після тригодинного перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш виливають в суміш з насиченого розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і льоду. Три рази екстрагують простим діетиловим ефіром. Об'єднані органічні екстракти два рази промивають розсолем, висушують ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок очищують за допомогою хроматографії (силікагель, розчинник гексан/етилацетат). Одержують 2,07 г (91,4%) суміші обох альдегідів.

5-[[4-(3-етил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-1H-хінолін-2-он

Суміш з 4-(3-етил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексанал і 4-(3-етил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)-пентаналу (690 мг, 2,16 ммоль), 5-аміно-1H-хінолін-2-ону (347,2 мг, 2,17 ммоль) і 3 мл оцтової кислоти два дні перемішують при кімнатній температурі. Реакційну суміш двічі відганяють толуолом і дихлорметаном і залишок хроматографують (Flashmaster, розчинник: дихлорметан/метанол). Виділяють 709,7 мг (71,1%) суміші обох імінів. Описану в попередньому розділі суміш з 5-[[4-(3-етил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-1H-хінолін-2-ону і 5-[[4-(3-етил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]-1H-хінолін-2-ону (709,7 мг, 1,54 ммоль) вводять в 7,1 мл дихлорметану і при  $-40^{\circ}\text{C}$  по краплях змішують з 15,41 мл 1М розчину  $\text{BBr}_3$  в дихлорметані. Після тригодинного перемішування в температурному інтервалі між  $-40$  і  $+10^{\circ}\text{C}$  вихідна речовина більше не є присутньою. Реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолем, висушують

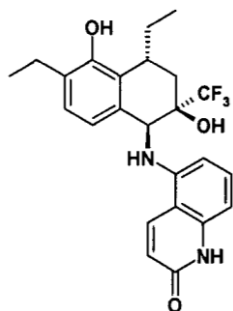
над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок хроматографують ( $\text{NH}_2$  Flash, розчинник: дихлорметан/метанол). При цьому одержують суміш з цільової сполуки і відповідного похідного 3,4-диметилтетрагідронафталіну, яка за допомогою ВЕРХ (Kromasil 18 5  $\mu$ , розчинник вода/метанол) розділяється в конституційні ізомери. Виділяють 83,6 мг (33,6%) сполуки, зазначеної в заголовку. Одержують іншу суміш, що складається в положенні 4 з епімерного похідного етилу і другого похідного 3,4 диметилу. Епімерне похідне етилу описано в прикладі 142.

Приклади 141A і 141B

5-[(1R,2S,4R)-4,6-діетил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1H-хінолін-2-он і 5-[(1S,2R,4S)-4,6-діетил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1H-хінолін-2-он

66,4 мг описаного в прикладі 141 рацемату за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник гексан/етанол) розділяється в свої енантіомери. Виділено 32,4 мг (48,5%) одного енантіомера (час утримання 8,6-9,8 хвилин) і 32,4 мг (48,5%) іншого енантіомера (час утримання 11,3-12,8 хвилин). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну конфігурацію сполук.

Приклад 142



5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4,6-діетил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1H-хінолін-2-он

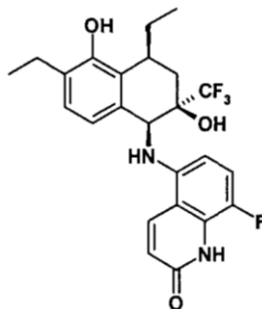
Описана в прикладі 141 суміш (160 мг) з епімерного похідного етилу і похідного 3,4-диметилу розділяється за допомогою ВЕРХ (Kromasil 18 5  $\mu$ , розчинник вода/ацетонітрил). Одержано 75,8 мг (47,4%) сполуки, зазначеної в заголовку і 65,9 мг (41,2%) відповідного похідного 3,4-диметилтетрагідронафталіну.

Приклади 142A і 142B

5-[(1R,2S,4S)-4,6-діетил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1H-хінолін-2-он і 5-[(1S,2R,4R)-4,6-діетил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1H-хінолін-2-он

53,9 мг описаного в прикладі 142 рацемату за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник гексан/етанол) розділяється в свої енантіомери. Виділено 29 мг (>50%) одного енантіомера (час утримання 10,6-12,2 хвилин) і 28 мг (>50%) іншого енантіомера (час утримання 13,5-15,7 хвилин). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну конфігурацію сполук.

Приклад 143



5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4,6-діетил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-8-фтор-1H-хінолін-2-он

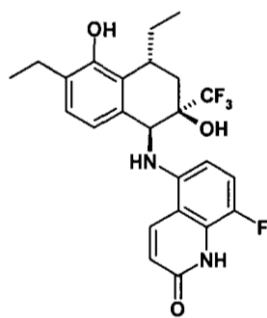
Суміш з 5-[[4-(3-етил-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-8-фтор-1H-хінолін-2-ону і 5-[[4-(3-етил-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]-8-фтор-1H-хінолін-2-ону (721,6 мг, 1,5 ммоль), одержаного з описаної в прикладі 142 суміші обох альдегідів і 5-аміно-8-фтор-1H-хінолін-2-ону, вводять в 7,2 мл дихлорметану і при  $-40^\circ\text{C}$  змішують по краплях з 15,1 мл розчину 1M  $\text{BBr}_3$  в дихлорметані. Після тригодинного перемішування в температурному інтервалі між  $-40$  і  $+10^\circ\text{C}$  вихідна речовина більше не є присутньою. Реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолем, висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок хроматографують ( $\text{NH}_2$  Flash, розчинник: дихлорметан/метанол). При цьому одержують суміш з цільової сполуки і відповідного похідного 3,4-диметилтетрагідронафталіну, яку за допомогою ВЕРХ (Kromasil 18 5  $\mu$ , розчинник: вода/ацетонітрил) розділяють в конституційні ізомери. Виділяють 98,9 мг (36,2%) сполуки, зазначеної в заголовку. Одержують іншу суміш, яка складається з в положенні 4 епімерного похідного етилу і другого похідного 3,4 диметилу. Епімерне похідне етилу описано в прикладі 145.

Приклади 143A і 143B

5-[(1R,2S,4R)-4,6-діетил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-8-фтор-1H-хінолін-2-он і 5-[(1S,2R,4S)-4,6-діетил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-8-фтор-1H-хінолін-2-он

81,4 мг описаного в прикладі 143 рацемату розділяються за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Виділено 40 мг (49,4%) одного енантіомера (час утримання 9,4-10,8 хвилин) і 40 мг (49,4%) іншого енантіомера (час утримання 13,3-15,8 хвилин). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну конфігурацію сполук.

Приклад 144



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4,6-діетил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

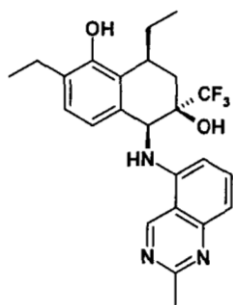
Описана в прикладі 143 суміш (200 мг) з епімерного похідного етилу і похідного 3,4-диметилу розділяється за допомогою ВЕРХ (Kromasil 18 5  $\mu$ , розчинник: вода/ацетонітрил). Одержують 72,7 мг (36%) сполуки, зазначеної в заголовку.

Приклади 144А і 144В

5-((1R,2S,4S)-4,6-діетил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-8-фтор-1Н-хінолін-2-он і 5-((1S,2R,4R)-4,6-діетил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

59 мг описаного в прикладі 144 рацемату розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник: гексан/етанол) в свої енантіомери. Виділено 26 мг (44,1%) одного енантіомера (час утримання 7,8-8,8 хвилин) і 26 мг (44,1%) іншого енантіомера (час утримання 16,5-18 хвилин). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну конфігурацію сполук.

Приклад 145



(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-2,8-діетил-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

1,1,1-трифтор-2-[(2-метилхіназолін-5-ил имино)-метил]-4-(3-етил-2-метоксифеніл)-гексан-2-олу і 1,1,1-трифтор-2-[(2-метилхіназолін-5-илимино)-метил]-4-(3-етил-2-метоксифеніл)-3-метил-пентан-2-олу (525,5 мг, 1,14 ммоль), одержаний з описаної в прикладі 142 суміші обох альдегідів і 5-аміно-2-метилхіназоліну, розчиняють в 5,3 мл дихлорметану і при -20°C по краплях з змішують 11,43 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після перемішування протягом трьох з половиною годин в температурному інтервалі між -20 і +5°C вихідну суміш виливають в суміш з наси-

ченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Після промивання розсоллом об'єднаних органічних екстрактів висушують (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні фази, розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 14,7 мг (2,9%) цільової сполуки.

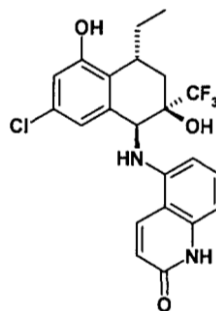
Приклади 145А і 145В

(5R,6S,8R)-2,8-діетил-5-[2-метилхіназолін-5-іламіно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол і

(5S,6R,8S)-2,8-діетил-5-[2-метилхіназолін-5-іламіно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

14 мг описаного в прикладі 145 рацемату за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralcel OD-H 5  $\mu$ , розчинник гексан/етанол) розділяється в свої енантіомери. Виділено 3,3 мг (23,6%) одного енантіомера (час утримання 13-14,5 хвилин) і 2,9 мг (20,7%) іншого енантіомера (час утримання 20,7-23,8 хвилин). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну конфігурацію сполук.

Приклад 146

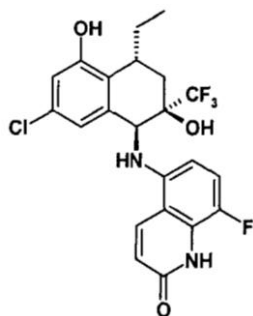


5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-1Н-хінолін-2-он

Суміш з 5-[[4-(4-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-1Н-хінолін-2-ону і 5-[[4-(4-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]-1Н-хінолін-2-ону (448,7 мг, 0,96 ммоль), одержаного з реакції суміші відповідних альдегідів з 5-аміно-1Н-хінолін-2-оном, вводять в 4,5 мл дихлорметану і при -40°C по краплях змішують з 9,6 мл 1М розчину VBr<sub>3</sub> в дихлорметані. Після чотирьох годин перемішування в температурному інтервалі між -40°C і кімнатною температурою вихідна речовина більше не є присутньою. Реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок хроматографують (NH<sub>2</sub> Flash, розчинник дихлорметан/метанол). При цьому одержують суміш з цільової сполуки і відповідного похідного 3,4-диметилтетрагідронафталіну, яку за допомогою ВЕРХ (Kromasil 18 5  $\mu$ , розчинник: вода/метанол) розділяють в конституційні ізомери. Виділяють 7 мг (3,2%) сполуки, зазначеної в заголовку.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0,84 (3H), 1,60 (1H), 1,80-1,91 (2H), 2,29 (1H), 3,20 (1H, сигнал знаходиться частково під сигналом розчинника), 4,90 (1H), 6,38 (1H), 6,43 (1H), 6,58-6,67 (3H), 7,28 (1H), 8,12 (1H).

Приклад 147

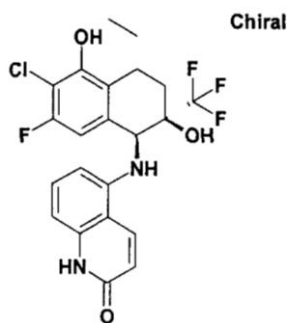


5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-хлор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно-8-фтор-1H-хінолін-2-он

Суміш з 5-[[4-(4-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-8-фтор-1H-хінолін-2-ону і 5-[[4-(4-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]-8-фтор-1H-хінолін-2-ону (467,6 мг, 0,96 ммоль), одержану з реакції суміші відповідних альдегідів з 5-аміно-8-фтор-1H-хінолін-2-оном, вводять в 4,8 мл дихлорметану і при  $-40^\circ\text{C}$  по краплях змішують з 9,6 мл 1M розчину  $\text{BBr}_3$  в дихлорметані. Після чотирьох годин перемішування в температурному інтервалі між  $-40^\circ\text{C}$  і кімнатною температурою вихідна речовина більше не є присутньою. Реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолем, висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок хроматографують ( $\text{NH}_2$  Flash, розчинник дихлорметан/метанол). При цьому одержують суміш з цільової сполуки і відповідного похідного 3,4-диметилтетрагідронафталіну, яку за допомогою ВЕРХ (Kromasil 18 5  $\mu$ , розчинник: вода/ацетонітрил) розділяють в конституційні ізомери. Виділяють 9,7 мг (4,3%) сполуки, зазначеної в заголовку.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0,92 (3H), 1,69 (1H), 1,88-2,00 (2H), 2,34 (1H), 3,27 (1H, сигнал знаходиться частково під сигналом розчинника), 4,91 (1H), 6,37 (1H), 6,55 (1H), 6,68-6,73 (2H), 7,19 (1H), 8,18 (1H).

Приклад 148



5-((1S,2R,4R)-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-7-фтор-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)амінохінолін-2(1H)-он

4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексанал:

До 21,5 г (146,7 ммоль) 2-хлор-3-фторфенолу (R. Sanz et al. J. Org. Chem. 2005, 70, 6548-51) в 97 мл дихлорметану і 16,5 мл піридину при  $0^\circ\text{C}$  додають по краплях 14 мл (161 ммоль) хлориду пропіонової кислоти. Суміш перемішують 16 годин протягом і додають 100 мл 2 M соляної кислоти. Екстрагують за допомогою дихлорметану і промивають водою. Після висушування над сульфатом натрію і видалення розчинника в вакуумі одержують 27,1 г складного 2-хлор-3-фторфенолового ефіру пропіонової кислоти. 30,1 г (133,7 ммоль) складного 2-хлор-3-фторфенолового ефіру пропіонової кислоти в 42 мл 1,2-дихлорбензолу додають по краплях до 19,6 г (133 ммоль) трихлориду алюмінію в 42 мл 1,2-дихлорбензолу і по закінченні суміш перемішують протягом 18 годин при  $100^\circ\text{C}$ . Залишають охолоджуватися, розбавляють дихлорметаном і виливають обережно в суміш з 2 M соляної кислоти і льоду. Фази розділяють, екстрагують за допомогою дихлорметану, промивають водою і насиченим розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 0-10%) очищують і одержують 22,8 г 1-(3-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)пропан-1-ону. 22,8 г (112 ммоль) 1-(3-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)пропан-1-ону розчиняють в 170 мл ацетону і додають 28,4 г (205 ммоль) карбонату калію і 12,3 мл (198 ммоль) метилйодиду. Суміш 4 години кип'ятять в колбі зі зворотним холодильником, перемішують 12 годин при кімнатній температурі, і по закінченні в значній мірі видаляють розчинник. Залишок виливають в воду і екстрагують простим діетиловим ефіром. Промивають водою, сушать над сульфатом натрію і після видалення розчинника в вакуумі одержують 24,4 г 1-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)пропан-1-ону. 63,3 г (969 ммоль) цинкового пилу і 1,33 г (4,77 ммоль) хлориду свинцю(II) суспендують в 490 мл ТГФ і при  $0^\circ\text{C}$  додають 59 мл (846 ммоль) дибромметану. Перемішують в наступні 30 хвилин при кімнатній температурі і при  $0^\circ\text{C}$  додають по краплях 113 мл 113 ммоль) 1 M розчину хлориду титану (IV) в дихлорметані. Охолоджувальну ванну видаляють і через годину реакційну суміш знову охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ . 124,4 г (113 ммоль) 1-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)пропан-1-ону дода-

ють по краплях в 65 мл ТГФ. Перемішують протягом наступної години при кімнатній температурі. Розбавляють простим діетиловим ефіром і реакційну суміш обережно додають в суміш 4 М соляної кислоти і льоду, причому температура не перевищує 5°C. Фази розділяють, екстрагують простим діетиловим ефіром, промивають водою і насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/простий діізопропіловий ефір 0-20%) і одержують 12,7 г 2-хлор-3-фтор-6-(1-метилпропіл)анізолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 1,01 (t, 3H), 2,46 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,05 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H),.

До 2 г (9,3 ммоль) 2-хлор-3-фтор-6-(1-метилпропіл)анізолу, 2,46 мл (18,6 ммоль) етилтрифторпіврату і 5 г молекулярного сита додають по краплях при 0°C протягом 30 хвилин 440 мг (0,5 ммоль)

[Cu(R,R)-2,2-біс(4,5-дигідро-4-трет-бутилоксазолін-2-іл)пропан](H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>((SbF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> в 12 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують 16 годин при 0°C і реакційну суміш очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/простий діізопропіловий ефір 20%). Одержують 1,04 г складного етилового ефіру (R)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекс-4-єнової кислоти у вигляді E/Z суміші з надлишком енантіомерів більше 80%. 1,14 г (1,09 ммоль) (S)-(S)-(3,5-Ме-4-МеОPh)<sub>2</sub>PPhFc-CH(CH<sub>3</sub>)-P(3,5-CF<sub>3</sub>Ph)<sub>2</sub> і 389 мг (104 ммоль) [Rh(hbd)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> розчиняють під аргоном в 60 мл дегазованого 2,2,2-трифторетанолу і 10 хвилин перемішують. Одержаний таким чином розчин каталізатора і розчин з 10 г (26 ммоль) складного етилового ефіру (2R, 4E/Z)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-

(трифторметил)-гекс-4-єнової кислоти в 340 мл дегазованого 2,2,2-трифторетанолу переводять під аргоном в сталевий автоклав і протягом 20 годин при 80°C піддають тиску водню в 80 бар. Після охолодження реакційну суміш концентрують і очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат 0-15%). Одержують 9,2 г складного етилового ефіру 4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексанової кислоти. 9,2 г (24 ммоль) складного етилового ефіру 4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-

(трифторметил)-гексанової кислоти охолоджують в 315 мл простого діетилового ефіру до -10°C і протягом 10 хвилин порційно додають 2,46 г (38 ммоль) твердого алюмогідриду літію. Перемішують 2 години, причому реакційну суміш нагрівають до 0°C, додають 5 мл етилацетату і виливають в насичений розчин хлориду амонію і льоду. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз екстрагують етилацетатом. Промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють в вакуумі і таким чином після колонкової хроматографії на силікагелі одержують (гексан/простий діізопропіловий ефір 0-30%) 1,3 г

(2R,4R)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексанал.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 0,75 (t, 3H), 1,55-1,73 (m, 2H), 2,30 (dd, 1H), 2,54 (dd, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 6,75 - 6,84 (m, 2H), 9,02 (s, 1H).

і 2,3 г (2R,4R/S)-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу

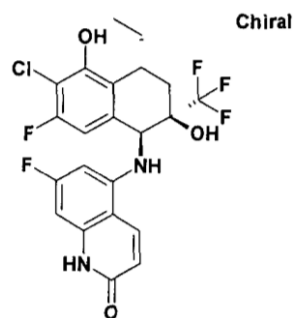
300 мг (0,88 ммоль) (2R, 4R)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-

(трифторметил)гексаналу і 140 мг (0,88 ммоль) 5-амінохінолін-2(1H)-ону розчиняють в 19 мл толуолу і 0,55 мл (1,75 ммоль) трет-бутилату титану і додають 0,1 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш нагрівають 2 години до 100°C, після охолодження виливають в воду і енергійно перемішують. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз екстрагують етилацетатом. Промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють в вакуумі і одержують 539 мг (5-((2R,4R)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-

(трифторметил)гексиліден)аміно)хінолін-2(1H)-ону у вигляді вихідного продукту. Імін розчиняють в 44 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і охолоджують до -30°C. 8,9 мл (8,9 ммоль) розчину 1M BBr<sub>3</sub> в дихлорметані повільно додають по краплях протягом 15 хв. і залишають нагріватися протягом 22 годин до кімнатної температури. Реакційний розчин виливають в суміш з насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> і льоду. Багаторазово екстрагують етилацетатом, промивають насиченим розчином NaCl і сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Очищення колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 0-100%) дає 134 мг сполуки, зазначеної в заголовку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,92 (t, 3H), 1,70 (ddq, 1H), 1,19 (ddq, 1H), 1,5 1,99 (dd, 1H), 2,36 (dd, 1H), 3,32 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 8,18 (d, 1H).

Приклад 149



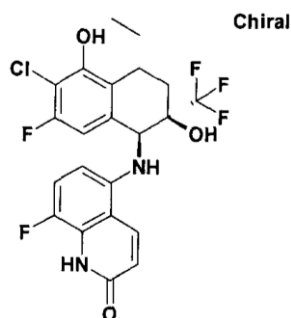
5-((1S,2R,4R)-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-7-фтор-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-7-фторхінолін-2(1H)-он

Аналогічно прикладу 148 піддають взаємодії 173 мг (0,51 ммоль) (2R,4R)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 90 мг (0,51 ммоль) 5-

аміно-7-фторхінолін-2(1H)-ону і 0,32 мл трет-бутилату титану до одержання 5-[[[(2R,4R)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-7-фторхінолін-2(1H)-ону. 270 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 148 при  $-30^{\circ}\text{C}$  з 7,6 мл (7,6 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 0-70%) дає 26 мг цільового продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 0,92 (t, 3H), 1,69 (ddq, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 3,31 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

Приклад 150



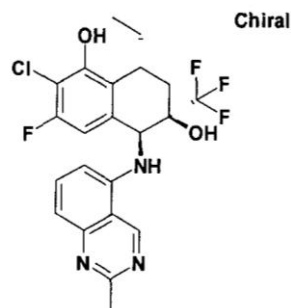
5-[[[(1S,2R,4R)-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-7-фтор-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фторхінолін-2(1H)-он

Аналогічно прикладу 148 піддають взаємодії 300 мг (0,88 ммоль) (2R, 4R)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-

(трифторметил)гексаналу, 156 мг (0,88 ммоль) 5-аміно-8-фторхінолін-2(1H)-ону і 0,55 мл трет-бутилату титану до одержання 5-[[[(2R,4R)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-8-фторхінолін-2(1H)-ону. 480 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 148 при  $-30^{\circ}\text{C}$  з 7,6 мл (7,6 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 0-70%) дає 119 мг цільового продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 0,91 (t, 3H), 1,69 (ddq, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,98 25 (dd, 1H), 2,35 (dd, 1H), 3,32 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H).

Приклад 151



(5S,6R,8R)-2-хлор-8-етил-3-фтор-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

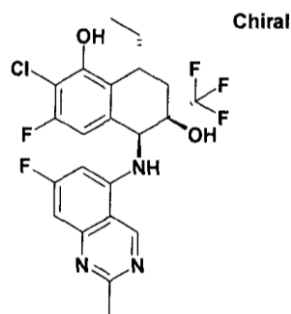
Аналогічно прикладу 48 піддають взаємодії 100 мг (0,29 ммоль) (2R,4R)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-

(трифторметил)гексаналу, 52 мг (0,33 ммоль) 5-амінохіназоліну і 0,27 мл трет-бутилату титану до одержання

5-[[[(2R,4R)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-1-[(2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)гексан-2-олу. 130 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 148 при  $-30^{\circ}\text{C}$  з 5 мл (5 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Препаративна тонкошарова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 50%) дає 19 мг цільового продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  = 0,92 (t, 3H), 1,69 (ddq, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,04 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 9,57 (s, 1H).

Приклад 152



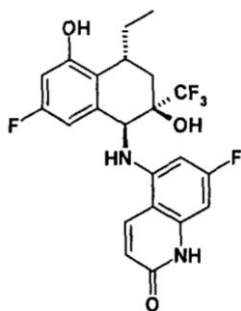
(5S,6R,8R)-2-хлор-8-етил-3-фтор-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 148 піддають взаємодії 300 мг (0,88 ммоль) (2R,4R)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-

(трифторметил)гексаналу, 172 мг (0,97 ммоль) 5-аміно-7-фтор-2-метилхіназоліну і 0,55 мл трет-бутилату титану до одержання 5-[[[(2R,4R)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-1-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)гексан-2-олу. 450 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 148 при  $-30^{\circ}\text{C}$  з 2,5 мл (2,5 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 0-50%) дає 56 мг цільового продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ );  $\delta$  = 0,93 (t, 3H), 1,71 (ddq, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,01 (dd, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).

Приклад 153

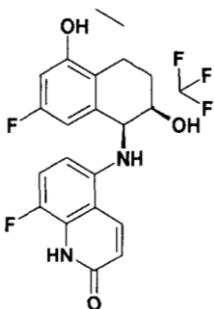


5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-фтор-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

5-[[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он (163,1 мг, 0,35 ммоль), одержаний з описаного в прикладі 148 альдегіду і 5-аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-ону, вводять в 3,5 мл дихлорметану і при -20°C по краплях змішують з 3,5 мл 1М розчину BBr<sub>3</sub> в дихлорметані. Після тригодинного перемішування в температурному інтервалі між -20 і +10°C вихідна речовина більше не є присутньою. Реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок багаторазово хроматографують (NH<sub>2</sub> Flash, розчинник: дихлорметан/метанол). При цьому одержують 12,6 мг (8%) сполуки зазначеної в заголовку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0,93 (3H), 1,68 (1H), 1,89-2,06 (2H), 2,35 (1H), 3,25 (1H, сигнал знаходиться частково під сигналом розчинника), 4,96 (1H), 6,22 (1H), 6,32-6,50 (4H), 8,13 (1H).

Приклад 154

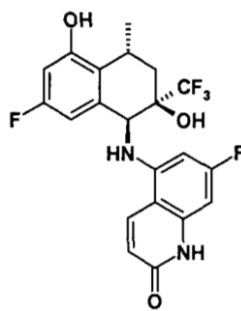


5-[(5S,6R,8R)-8-етил-3-фтор-1,6-дигідрокси-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-5-іл]аміно-8-фторхінолін-2(1H)-он

Виделений як додатковий продукт разом з прикладом 150.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0,90 (t, 3H), 1,67 (ddq, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,95 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 3,25 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,44 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H).

Приклад 155

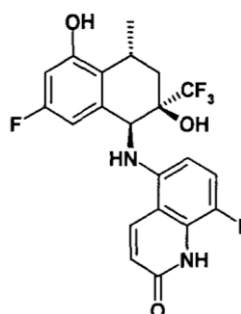


5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-фтор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

5-[[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он (241 мг, 0,53 ммоль), одержаний з синтезованого звичайним способом альдегіду і 5-аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-ону, вводять в 3 мл дихлорметану і при -40°C по краплях змішують з 5,31 мл 1М розчину BBr<sub>3</sub> в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при -40°C вихідну суміш залишають дійти до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок хроматографують (NH<sub>2</sub> Flash, розчинник: дихлорметан/метанол). При цьому одержують 82,4 г (35,2%) сполуки зазначеної в заголовку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,45 (3H), 1,91 (1H), 2,47 (1H), 3,30 (1H, сигнал знаходиться практично під сигналом розчинника), 5,11 (1H), 6,33-6,52 (5H), 8,18 (1H).

Приклад 156



5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-фтор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

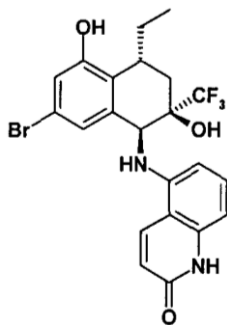
5-[[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]-8-фтор-1Н-хінолін-2-он (481,6 мг, 1,06 ммоль), одержаний з синтезованого звичайним способом альдегіду і 5-аміно-8-фтор-1Н-хінолін-2-ону, вводять в 5 мл дихлорметану і при -40°C по краплях змішують з 10,6 мл 1М розчину BBr<sub>3</sub> в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при -40°C вихідну суміш залишають дійти до кімнатної температури. Після



перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолем, висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок хроматографують (Flash, розчинник: дихлорметан/метанол). При цьому одержують 196,7 г (42,1%) сполуки зазначеної в заголовку.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,39 (3H), 1,82 (1H), 2,39 (1H), 3,30 (1H, сигнал знаходиться практично під сигналом розчинника), 5,01 (1H), 6,38-6,50 (3H), 6,53 (1H), 7,19 (1H), 8,17 (1H).

Приклад 157

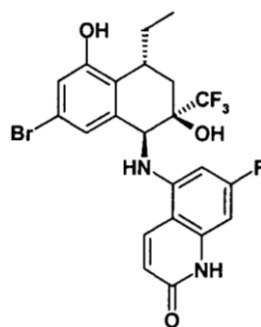


5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-бром-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

5-[[4-(4-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-1Н-хінолін-2-он (530 мг, 1,04 ммоль), одержаний з аналогічним прикладу 91 способом синтезованого альдегіду і 5-аміно-1Н-хінолін-2-ону, розчиняють в 10 мл дихлорметану і при  $-50^\circ\text{C}$  по краплях з змішують 10,4 мл 1М розчином  $\text{VBr}_3$  в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при  $-40^\circ\text{C}$ , дві години перемішування між  $-40^\circ\text{C}$  і  $0^\circ\text{C}$ , одну годину між  $0^\circ\text{C}$  і кімнатною температурою і 18 годин при кімнатній температурі реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і льоду. Після додавання 150 мл етилацетату 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу додатковий раз екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають водою (два рази по 40 мл) і розсолем (один раз 40 мл), висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок хроматографують (Flash, розчинник: дихлорметан/метанол). При цьому одержують 216,6 г (42%) сполуки, зазначеної в заголовку.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0,90 (3H), 1,70 (1H), 1,89-2,02 (2H), 2,35 (1H), 3,26 (1H, сигнал знаходиться частково під сигналом розчинника), 4,98 (1H), 6,45 (1H), 6,49 (1H), 6,69 (1H), 6,87 (2H), 7,33 (1H), 8,19 (1H).

Приклад 158



5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-бром-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

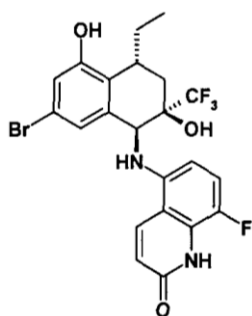
5-[[4-(4-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он (500 мг, 0,94 ммоль), одержаний з аналогічно прикладу 91 синтезованого альдегіду і 5-аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-ону, розчиняють в 9,1 мл дихлорметану і при  $-50^\circ\text{C}$  по краплях змішують з 9,45 мл 1М розчину  $\text{VBr}_3$  в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при  $-40^\circ\text{C}$ , дві години перемішування між  $-40^\circ\text{C}$  і  $0^\circ\text{C}$ , одну годину між  $0^\circ\text{C}$  і кімнатною температурою і 18 годин при кімнатній температурі реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  і льоду. Після додавання 150 мл етилацетату 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу додатковий раз екстрагують етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (два рази по 40 мл) і розсолем (один раз 40 мл), висушують над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок хроматографують (Flash, розчинник: дихлорметан/метанол). При цьому одержують 171,7 г (35,3%) сполуки, зазначеної в заголовку.

Приклади 158А і 158В

5-[(1R,2S,4S)-7-бром-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-он і 5-[(1S,2R,4R)-7-бром-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

Описаний в прикладі 158 рацемат розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H 5  $\mu$ , розчинник гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 85,2 мг (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = +93,7^\circ$ , MeOH) і 79 мг (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = -95,9^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

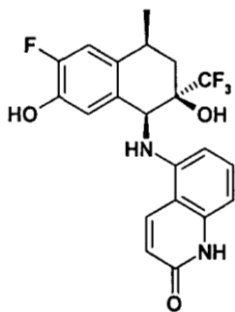
Приклад 159



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-7-бром-2, 5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно-8-фтор-1Н-хінолін-2-он 5-[[4-(4-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-8-фтор-1Н-хінолін-2-он (550 мг, 1,04 ммоль), одержаний з аналогічно прикладу 91 синтезованого альдегіду і 5-аміно-8-фтор-1Н-хінолін-2-ону, розчиняють в 10 мл дихлорметану і при -50°C по краплях змішують з 10,4 мл 1М розчину BBr<sub>3</sub> в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при -40°C, дві години перемішування між -40°C і 0°C, одну годину між 0°C і кімнатною температурою і 18 годин при кімнатній температурі реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> і льоду. Після додавання 150 мл етилацетату 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу додатковий раз екстрагують етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (два рази по 40 мл) і розсолем (один раз 40 мл), висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок хроматографують (NH<sub>2</sub> Flash, розчинник: дихлорметан/метанол). При цьому одержують 209,4 г (39,1%) сполуки, зазначеної в заголовку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0,92 (3H), 1,69 (1H), 1,86-2,01 (2H), 2,33 (1H), 3,25 (1H, сигнал знаходиться частково під сигналом розчинника), 4,92 (1H), 6,36 (1H), 6,53 (1H), 6,86 (2H), 7,19 (1H), 8,19 (1H).

Приклад 160



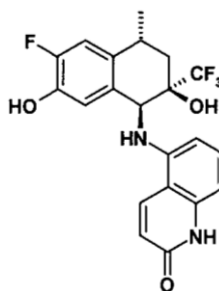
5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-6-фтор-2,7-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно-1Н-хінолін-2-он

5-[[4-(3-фтор-4-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]-1Н-хінолін-2-ону (160 мг, 0,37 ммоль), одержаного з відповідного альдегіду і 5-аміно-1Н-хінолін-2-ону, розчиняють в

3,5 мл дихлорметану і при -20°C по краплях змішують з 3,7 мл 1М розчину BBr<sub>3</sub> в дихлорметані. Після тригодинного перемішування між -20 і +5°C реакційну суміш обережно додають в суміш з насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> і льоду. Після додавання 100 мл етилацетату 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (20 мл) і розсолем (20 мл), висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і після видалення розчинника в ротаційному випарному апараті залишок хроматографують (Isolute NH<sub>2</sub>, розчинник дихлорметан/метанол). При цьому одержують суміш діастереомерів (145 мг), яку за допомогою ВЕРХ (Kromasil C18, 5  $\mu$ , розчинник: вода метанол) розділяють в чисті діастереомери. Одержують 55,3 мг (35,7%) сполуки, зазначеної в заголовку і 89,4 мг (57,7%) в положенні 4 епімерної сполуки, описаної в прикладі 162.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,32 (3H), 1,80 (1H), 2,18 (1H), 3,09 (1H), 5,28 (1H), 6,10 (1H), 6,25 (1H), 6,39 (1H), 6,55-6,63 (2H), 6,82 (1H), 7,10 (1H), 7,28 (1H), 8,18 (1H), 9,57 (1H), 11,53 (1H).

Приклад 161

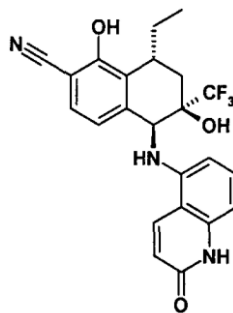


5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-фтор-2,7-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно-1Н-хінолін-2-он

Після розділення діастереомерів, описаного в прикладі 160, одержують 89,4 мг (57,7%) сполуки зазначеної в заголовку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,39 (3H), 1,59 (1H), 2,39 (1H), 2,93 (1H), 4,90 (1H), 6,10 (1H), 6,12 (1H), 6,35-6,48 (2H), 6,59 (1H), 6,80 (1H), 7,06 (1H), 7,22 (1H), 8,23 (1H), 9,52 (1H), 11,58 (1H).

Приклад 162

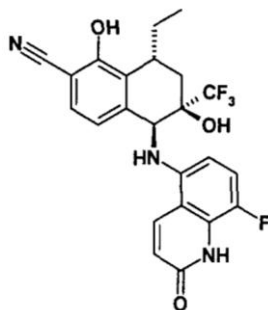


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-1,6-дигідрокси-5-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іламіно)-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил

5-[[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ ]-6-хлор-2, 5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-1Н-хінолін-2-он, описаний в прикладах 92А і 92В, (16,7 мг, 0,037 ммоль), ціанід натрію (3,6 мг, 0,074 ммоль) і бромід нікелю(І) (8,17 мг, 0,037 ммоль) додають в 0,33 мл N-метилпіролідінону і піддають взаємодії в мікрохвилі при тиску в 20 бар і температурі в 200°C. Потім реакційну суміш розбавляють з п'ятьома мл етилацетат. Після додавання двох мл води сильно перемішують протягом 15 хвилин. Додають ще 50 мл етилацетату і органічну фазу збовтують двічі водою (по 10 мл) і один раз розсолем (10 мл). Після висушування над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом і залишок хроматографують на силікагелі (розчинник дихлорметан/метанол). Виділяють 7,7 мг (47,7%) цільової сполуки.

IR (Diamant): 2225 cm<sup>-1</sup>.

Приклад 163

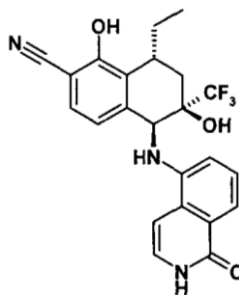


((5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-1,6-дигідрокси-5-(8-фтор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)аміно)-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил

5-[[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ ]-6-хлор-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-ону, описаного в прикладах 94А і 94В, (13,8 мг, 0,029 ммоль), ціанід натрію (2,87 мг, 0,059 ммоль) і бромід нікелю(І) (6,4 мг, 0,029 ммоль) додають в 0,26 мл N-метилпіролідінону і піддають взаємодії в мікрохвилі при тиску в 20 бар і температурі в 200°C. Потім реакційну суміш розбавляють з п'ятьома мл етилацетату. Після додавання двох мл води сильно перемішують протягом 15 хвилин. Додають ще 50 мл етилацетату і органічну фазу збовтують двічі водою (по 10 мл) і один раз розсолем (10 мл). Після висушування над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом і залишок хроматографують на силікагелі (розчинник дихлорметан/метанол). Виділяють 10,8 мг (79,9%) цільової сполуки.

IR (Diamant): 2230 cm<sup>-1</sup>.

Приклад 164

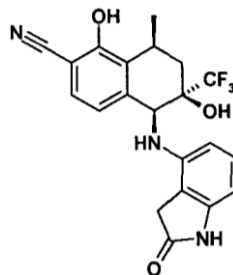


((5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-1,6-дигідрокси-5-[(1-оксо-1.2-дигідроізохінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил

5-[[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ ]-6-хлор-2, 5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-2Н-хінолін-1-он, описаний в прикладах 96А і 96В, (34,8 мг, 0,077 ммоль), ціанід натрію (7,53 мг, 0,15 ммоль) і бромід нікелю(І) (16,8 мг, 0,077 ммоль) додають в 0,68 мл N-метилпіролідінону і піддають взаємодії в мікрохвилі при тиску в 20 бар і температурі в 200°C. Потім реакційну суміш розбавляють з п'ятьома мл етилацетату. Після додавання двох мл води сильно перемішують протягом 15 хвилин. Додають ще 50 мл етилацетату і органічну фазу збовтують двічі водою (по 10 мл) і один раз розсолем (10 мл). Після висушування над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом і залишок хроматографують на силікагелі (розчинник дихлорметан/метанол). Виділяють 18,8 мг (55,2%) цільової сполуки.

IR(Diamant): 2230 cm<sup>-1</sup>.

Приклад 165



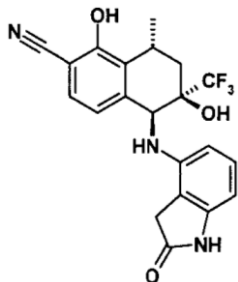
((5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-метил-1,6-дигідрокси-5-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-4-іл)аміно)-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил

4-[[6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-1,3-дигідроіндол-2-он (70 мг, 0,16 ммоль), 25 описаний в прикладах 89А і 89В, а саме фракція, яка містить обидва діастереомери у вигляді рацемату, ціанід натрію (16,1 мг, 0,33 ммоль) і бромід нікелю(І) (35,8 мг, 0,16 ммоль) додають в 1,45 мл N-метилпіролідінону і піддають взаємодії в мікрохвилі при тиску в 20 бар і температурі в 200°C. Потім реакційну суміш розбавляють з п'ятьома мл етилацетату. Після додавання двох мл води сильно перемішують протягом 15 хвилин. Додають ще 50 мл етилацетату і органічну фазу збовтують двічі водою (по 10 мл) і один раз розсолем (10 мл). Після висушування над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> роз-

чинник видаляють ротаційним випарним апаратом і залишок хроматографують на силікагелі (розчинник: дихлорметан/метанол). Виділяють 15,9 мг (23,2%) сполуки, зазначеної в заголовку і 9,1 мг (13,3%) в положенні 8 епімерної сполуки, яка охарактеризована в прикладі 167.

IR (Diamant): 2225  $\text{cm}^{-1}$ .

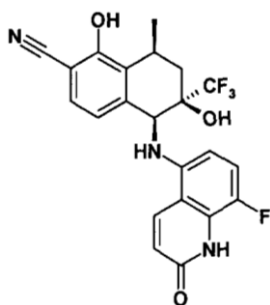
Приклад 166



(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-1,6-дигідрокси-8-метил-5-[(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-4-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил 9,1 мг сполуки, зазначеної в заголовку одержують після реакції і хроматографії, описано в прикладі 166.

IR (KBr): 2225  $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 167

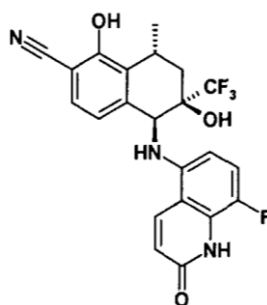


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-5-(8-фтор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іламіно)-1,6-дигідрокси-8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил

5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фтор-1H-хінолін-2-он (30,5 мг, 0,067 ммоль), описаний в прикладах 83A і 83B, ціанід натрію (6,54 мг, 0,13 ммоль) і бромід нікелю(II) (14,6 мг, 0,067 ммоль) додають в 0,59 мл N-метилпіролідінону і піддають взаємодії в мікрохвилі звичайним, вже багаторазово описаним способом. Після переробки і хроматографії одержують 16,5 мг (55,2%) цільової сполуки.

IR (Diamant): 2225  $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 168

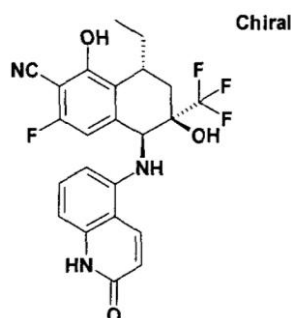


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-5-[(8-фтор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)аміно]-1,6-дигідрокси-8-метил-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил

5-[[[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-6-хлор-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фтор-1H-хінолін-2-он, описаний в 20 прикладах 84A і 84B, (21,4 мг, 0,047 ммоль), ціанід натрію (4,6 мг, 0,094 ммоль) і бромід нікелю(II) (10,2 мг, 0,047 ммоль) додають в 0,41 мл N-метилпіролідінону і піддають взаємодії в мікрохвилі при тиску в 20 бар і температурі в 200°C. Після вже багаторазово описаної переробки і хроматографії при ідентичних умовах виділяють 15,4 мг (73,5%) цільової сполуки.

IR (Diamant): 2230  $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 169



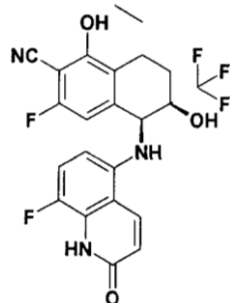
5-[[[(5S,6R,8R)-8-етил-1,6-дигідрокси-3-фтор-5-[(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил

20 мг (0,04 ммоль) 5-[[[(5S,6R,8R)-2-хлор-8-етил-3-фтор-1,6-дигідрокси-2-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-5-іл]аміно]хінолін-2(1H)-он 4,2 мг (0,08 ммоль) ціаніду натрію і 9,3 мг (0,04 ммоль) броміду нікелю(II) в 1,4 мл N-метил-2-піролідінону протягом 20 хв. опромінюють мікрохвилями (CEM Discover®, макс, температура 200°C, енергія 120 Вт, макс, тиск 20 бар). Реакційну суміш розбавляють етилацетатом і водою і сильно перемішують. Фази розділяють і промивають водою і насиченим розчином хлориду натрію. Після сушки над сульфатом натрію і видалення розчинника препаративна тонкошарова хроматографія на амінофазі (Merck NH<sub>2</sub>F<sub>254</sub>, етилацетат/метанол/триетиламін 15:3:1) дає 7 мг цільового продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD);  $\delta$  = 0,90 (t, 3H), 1,66 (ddq, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,98 (dd, 1H), 2,33 (dd,

1H), 3,28 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 5,97 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,18 (d, 1H).

#### Приклад 170

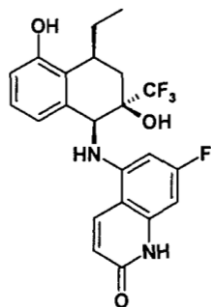


(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-1,6-дигідрокси-3-фтор-5-[(8-фтор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-карбонітрил

15 мг (0,03 ммоль) 5-[(5S,6R,8R)-2-хлор-8-етил-3-фтор-1,6-дигідрокси-2-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-5-іл]аміно}-8-фторхінолін-2(1H)-ону, 3,0 мг (0,06 ммоль) цианіду натрію і 6,7 мг (0,03 ммоль) броміду нікелю(II) в 1 мл N-метил-2-піролідінону протягом 20 хв. опромінюють мікрохвилями (CEM Discover®, макс, температура 200°C, енергія 120 W, макс, давление 20 бар). Реакційну суміш розбавляють етилацетатом і водою і сильно перемішують. Фази розділяють і промивають водою і насиченим розчином хлориду натрію. Після сушки над сульфатом натрію і видалення розчинника препаративна тонкошарова хроматографія на силікагелі (етилацетат) дає 8 мг цільового продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD);  $\delta$  = 0,90 (t, 3H), 1,66 (ddq, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,98 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 3,28 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 5,97 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,18 (d, 1H).

#### Приклад 171



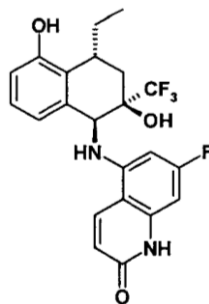
5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-7-фтор-1H-хінолін-2-он

5-[[4-(2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-7-фтор-1H-хінолін-2-он (670 мг, 1,49 ммоль), одержаний з 4-(2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексаналу (синтезований аналогічно описаному в прикладі 91 способом) і 5-аміно-7-фтор-1H-хінолін-

2-он, розчиняють в 14,9 мл дихлорметану і при -50°C по краплях змішують з 14,87 мл 1M розчину бортриброміду в дихлорметані. Після двогодинного перемішування при -40°C, одногодинного перемішування між -40 і -20°C одногодинного перемішування між -20 і -10°C, одногодинного перемішування між -10°C і кімнатною температурою перемішують 18 годин при кімнатній температурі. Вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 150 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають двічі водою (по 40 мл) і один раз розсоллом (40 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 97,4 мг сполуки зазначеної в заголовку і 178,4 мг в положенні 4 епімерного діастереомера (характеристика в прикладі 172) (в кожному випадку як рацемат). Одержують злегка забруднену фракцію сполуки, зазначеної в заголовку (118,6 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,09 (3H), 1,89 (1H), 2,02-2,13 (2H), 2,39 (1H), 3,00 (1H), 5,07 (1H), 6,32-6,42 (3H), 6,55-6,73 (2H), 6,96 (1H), 8,13 (1H).

#### Приклад 172

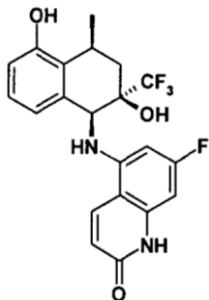


5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-2,5-дигідрокси-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-7-фтор-1H-хінолін-2-он

Виділяють 178,4 мг описаної в заголовку сполуки, одержання якої було описано в прикладі 171.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0,93 (3H), 1,70 (1H), 1,92-2,05 (2H), 2,37 (1H), 3,30 (1H, сигнал знаходиться практично під сигналом розчинника), 4,99 (1H), 6,22 (1H), 6,37 (1H), 6,42 (1H), 6,69 (2H), 6,95 (1H), 8,12 (1H).

#### Приклад 173



5-[[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ ]-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

5-[[4-(2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он (290 мг, 0,66 ммоль), одержаний з 4-(2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-пентаналу і 5-аміно-7-фтор-1Н-хінолін-2-он відповідно до способу титаната, розчиняють в 6,6 мл дихлорметану і при -50°C по краплях змішують з 6,65 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після описаного в прикладі 172 проведення реакції (температурна програма) і переробки залишок багаторазово хроматографують (Flashmaster NH<sub>2</sub> фаза, розчинник: дихлорметан/метанол). Одержують 37,8 мг (13,5%) сполуки, зазначеної в заголовку і 79,3 мг (28,3%) в положенні 4 епімерного діастереомера (характеристика в прикладі 175) (в кожному випадку як рацемат).

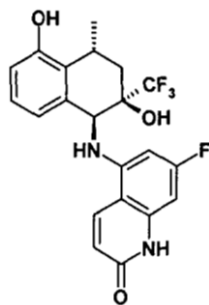
Приклади 173А і 173В

5-[[1R,2S,4R]-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он і

5-[[1S,2R,4S]-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

Описаний в прикладі 173 діастереомер (69,5 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralcel OD 5  $\mu$ , розчинник гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 13,9 мг (20%) (-)-енантіомера ([ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=-46,6°, MeOH) і 14,1 мг (20,3%) (+)-енантіомера ([ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=+46,9°, MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 174



5-[[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ ]-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

79,3 мг (28,3%) сполуки зазначеної в заголовку одержують шляхом реакції, описаної в прикладі 174.

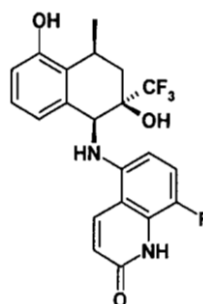
Приклади 174А і 174В

5-[[1R,2S,4S]-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он і

5-[[1S,2R,4R]-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он

Описаний в прикладі 174 діастереомер (67,4 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralcel OD 5  $\mu$ , розчинник гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 33,1 мг (49,1%) (+)-енантіомера ([ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=+39,9°, 20 MeOH) і 27,2 мг (40,4%) (-)-енантіомера ([ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=-48,7°, MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 175



5-[[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ]-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

5-[[4-(2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]-7-фтор-1Н-хінолін-2-он (455 мг, 1,04 ммоль), одержаний з 4-(2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-пентаналу і 5-аміно-8-фтор-1Н-хінолін-2-ону відповідно до способу крижаної оцтової кислоти, розчиняють в 10,4 мл дихлорметану і при -50°C по краплях змішують з 10,4 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після описаного в прикладі 172 проведення реакції (температурна програма) і переробки залишок багаторазово хроматографують (Flashmaster NH<sub>2</sub> фаза, розчинник: дихлорметан/метанол). Одержують 88,3 мг (20,1%) сполуки, зазначеної в заголовку і 223,1 мг (50,7%) в положенні 4 епімерного діастереомера (характеристика в прикладі 177) (в кожному випадку як рацемат).

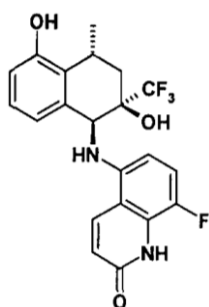
Приклади 175А і 175В

5-[[1R,2S,4R]-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фтор-1Н-хінолін-2-он і

5-[[1S,2R,4S]-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно]-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

Описаний в прикладі 176 діастереомер (71,8 мг) за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralcel OD-H 5  $\mu$ , розчинник гексан/етанол) розділяється в свої енантіомери. Одержують 35,5 мг (49,4%) (-)-енантіомера ([ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=-27,2°, MeOH) і 35,6 мг (49,6%) (+)-енантіомера ([ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=+26,5°, MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 176



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

223,1 мг (50,7%) сполуки зазначеної в заголовку одержують шляхом реакції, описаної в прикладі 176.

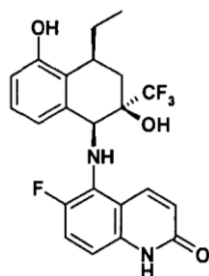
Приклади 176А і 176В

5-((1R,2S,4S)-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно-8-фтор-1Н-хінолін-2-он і

5-((1S,2R,4R)-2,5-дигідрокси-4-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

Описаний в прикладі 177 діастереомер (192,7 мг) розділяється за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralcel OD 5  $\mu$ , розчинник гексан/етанол) в свої енантіомери. Одержують 97,9 мг (50,8%) (+)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = +74,6^\circ$ , MeOH) і 104,1 мг (54,1%) (-)-енантіомера ( $[\alpha]_D^{25} = -78,6^\circ$ , MeOH). Звичайно, не може бути зроблений висновок про абсолютну стереохімію.

Приклад 177



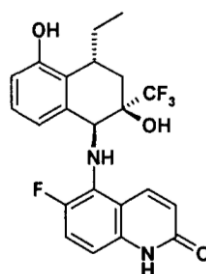
5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно-6-фтор-1Н-хінолін-2-он

5-([4-(2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметил]гексиліден)аміно-6-фтор-1Н-хінолін-2-он (271 мг, 0,6 ммоль), одержаний з 4-(2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексаналу (синтезований за аналогією з описаним в прикладі 91 способом) і 5-аміно-6-фтор-1Н-хінолін-2-он відповідно до модифікованих методів титанату (додавання крижаної оцтової кислоти і діоксану), розчиняють в 6 мл дихлорметану і при -50°C по краплях змішують з 6 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після двогодинного перемішування при -40°C, одногодинного перемішування між -40 і -20°C одногодинного перемішування між -20 і -10°C, одногодинного перемішування між -10°C і кімнатною температурою перемішують 18 годин при кімнатній темпера-

турі. Вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду, розбавляють з 100 мл етилацетату і потім 20 хвилин сильно перемішують. Фазу етилацетату розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають двічі водою (по 20 мл) і один раз розсолем (20 мл), висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 28,6 мг (10,9%) сполуки, зазначеної в заголовку і 59,8 мг (22,8%) в положенні 4 епімерного діастереомера (характеристика в прикладі 178) (в кожному випадку як рацемат).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,04 (3H), 1,88 (1H), 2,05 (1H), 2,23 (1H), 2,43 (1H), 5,18 (1H), 5,55 (1H), 6,19 (1H), 6,42 (1H), 6,62-6,80 (2H), 6,85 (1H), 6,99 (1H), 7,28 (1H), 8,19 (1H), 9,44 (1H), 11,65 (1H).

Приклад 178

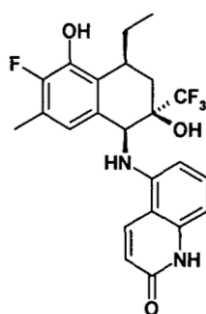


5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-2,5-дигідрокси-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно-6-фтор-1Н-хінолін-2-он

Одержують 59,8 мг (22,8%) сполуки, зазначеної в заголовку (описано в прикладі 177).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD):  $\delta$  = 0,89 (3H), 1,69 (1H), 1,82-1,99 (2H), 2,30 (1H), 3,32 (1H, сигнал знаходиться практично під сигналом розчинника), 5,30 (1H), 6,49 (1H), 6,66-6,74 (2H), 7,02 (1H), 7,10 (1H), 7,25 (1H), 8,15 (1H).

Приклад 179



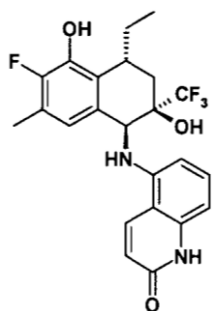
5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-7-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно-1Н-хінолін-2-он

Суміш з 5-([4-(3-фтор-4-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил]гексиліден)аміно)-1Н-хінолін-2-ону і 5-([4-(3-фтор-4-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-

(трифторметил)пентиліден]аміно}-1H-хінолін-2-ону (676,4 мг, 1,46 ммоль), одержану з суміші відповідних альдегідів і 5-аміно-1H-хінолін-2-ону, розчиняють в 7 мл дихлорметану і при -40°C по краплях змішують з 7,3 мл 1M розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при -40°C можливо повільно довести реакцію до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після двократної хроматографії (Flashmaster, розчинник: дихлорметан/метанол) і наступної ВЕРХ (XBridge C18, 5  $\mu$ , розчинник: вода/ацетонітрил) одержують 23,1 мг (7,1%) сполуки, зазначеної в заголовку (одержують ще 11% похідного диметилу) і 30,1 мг (9,2%) в положенні 4 епімерного діастереомера (характеристика в прикладі 180) (в кожному випадку як рацемат).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,08 (3H), 1,90 (1H), 1,98-2,13 (5H), 2,35 (1H), 2,98 (1H), 5,02 (1H), 6,45 (1H), 6,50-6,70 (3H), 7,34 (1H), 8,19 (1H).

Приклад 180

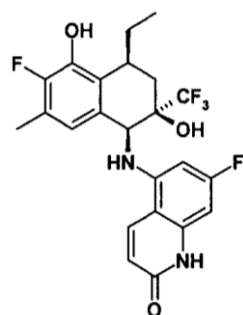


5-{[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-7-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-1H-хінолін-2-он

Одержують 30,1 мг (9,2%) сполуки, зазначеної в заголовку з реакції, описаної в прикладі 180.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0,90 (3H), 1,71 (1H), 1,89-2,00 (2H), 2,08 (1H), 2,32 (1H), 3,30 (1H, сигнал знаходиться практично під сигналом розчинника), 4,93 (1H), 6,40-6,50 (2H), 6,56 (1H), 6,65 (1H), 7,32 (1H), 8,18 (1H).

Приклад 181

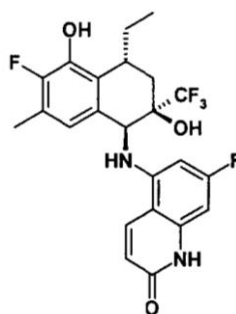


5-{[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-7-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-7-фтор-1H-хінолін-2-он

Суміш з 5-[[4-(3-фтор-4-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-7-фтор-1H-хінолін-2-ону і 5-[[4-(3-фтор-4-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]-7-фтор-1H-хінолін-2-ону (307,5 мг, 0,64 ммоль), одержану з суміші відповідних альдегідів і 5-аміно-7-фтор-1H-хінолін-2-ону, розчиняють в 4 мл дихлорметану і при -40°C по краплях змішують з 6,4 мл 1M розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при -40°C можливо повільно довести реакцію до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після двократної хроматографії (Flashmaster, розчинник: дихлорметан/метанол) і наступної ВЕРХ (XBridge C18, 5  $\mu$ , розчинник: вода/ацетонітрил) одержують 20 мг (13,4%) сполуки, зазначеної в заголовку (одержують ще один діастереомер сполуки диметилу) і 38,3 мг (25,7%) в положенні 4 епімерного діастереомера (одержують ще один діастереомер сполуки диметилу; характеристика в прикладі 182) (в кожному випадку як рацемат).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 1,12 (3H), 1,93 (1H), 2,05-2,20 (5H), 2,39 (1H), 3,04 (1H), 5,05 (1H), 6,38-6,51 (3H), 6,61 (1H), 8,18 (1H).

Приклад 182



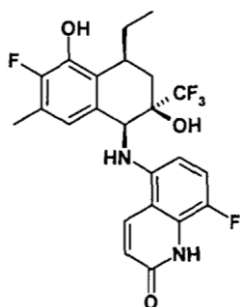
5-{[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-7-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно}-7-фтор-1H-хінолін-2-он

38,3 мг (25,7%) сполуки зазначеної в заголовку з одержують реакції, описаної в прикладі 181.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0,98 (3H), 1,79 (1H), 1,95-2,05 (2H), 2,18 (3H), 2,40 (1H), 3,32 (1H, сигнал знаходиться практично під сигналом розчинника), 4,99 (1H), 6,29 (1H), 6,42 (1H), 6,48 (1H), 6,60 (1H), 8,19 (1H).

Приклад 183



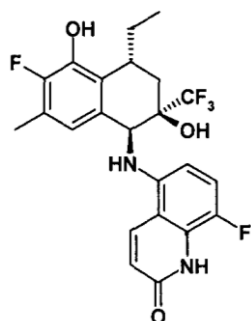


5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-7-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно-8-фтор-1H-хінолін-2-он

Суміш з 5-[[4-(3-фтор-4-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-8-фтор-1H-хінолін-2-ону і 5-[[4-(3-фтор-4-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]-8-фтор-1H-хінолін-2-ону (867,4 мг, 1,8 ммоль), одержану з суміші відповідних альдегідів і 5-аміно-8-фтор-1H-хінолін-2-ону, розчиняють в 9 мл дихлорметану і при -40°C по краплях з змішують 18 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при -40°C можливо повільно довести реакцію до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після хроматографії (Flashmaster, розчинник: дихлорметан/метанол) і наступної ВЕРХ (XBridge C18, 5  $\mu$ , розчинник: вода/ацетонітрил) одержують 10,7 мг (2,5%) сполуки зазначеної в заголовку і 18,8 мг (4,5%) в положенні 4 епімерно-го діастереомера (характеристика в прикладі 184) (в кожному випадку як рацемат).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,12 (3H), 1,93 (1H), 2,05-2,19 (5H), 2,39 (1H), 3,04 (1H), 5,00 (1H), 6,51-6,68 (3H), 7,25 (1H), 8,21 (1H).

Приклад 184

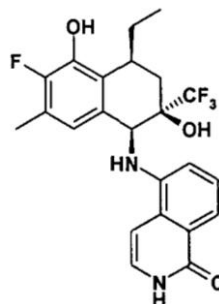


5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-7-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно-8-Фтор-1H-хінолін-2-он

18,8 мг (4,2%) сполуки зазначеної в заголовку одержують з реакції, описаної в прикладі 183.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0,98 (3H), 1,78 (1H), 1,93-2,05 (2H), 2,12 (3H), 2,39 (1H), 3,32 (1H, сигнал знаходиться практично під сигналом розчинника), 4,95 (1H), 6,40 (1H), 6,53-6,65 (2H), 7,22 (1H), 8,20 (1H).

Приклад 185

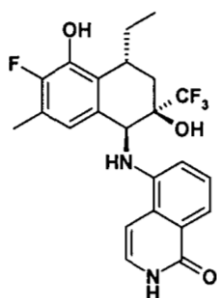


5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-7-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно-2H-хінолін-1-он

Суміш з 5-[[4-(3-фтор-4-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-2H-хінолін-1-ону і 5-[[4-(3-фтор-4-метил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]-2H-хінолін-1-ону (845,2 мг, 1,84 ммоль), одержану з суміші відповідних альдегідів і 5-аміно-2H-хінолін-1-ону, розчиняють в 9 мл дихлорметану і при -40°C по краплях змішують з 9,1 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при -40°C можливо повільно довести реакцію до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після хроматографії (Flashmaster, розчинник: дихлорметан/метанол) і наступної ВЕРХ (XBridge C18, 5  $\mu$ , розчинник: вода/ацетонітрил) одержують 66,5 мг (16,2%) сполуки, зазначеної в заголовку і 51,4 мг (12,5%) в положенні 4 епімерно-го сполуки (характеристика в прикладі 186) (в кожному випадку як рацемат).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,06 (3H), 1,90 (1H), 1,99-2,11 (5H), 2,36 (1H), 3,01 (1H), 5,00 (1H), 6,54 (1H), 6,78 (1H), 7,06-7,13 (2H), 7,35 (1H), 7,68 (1H).

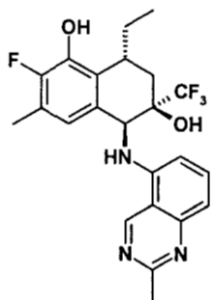
Приклад 186



5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-4-етил-6-фтор-2,5-дигідрокси-7-метил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-2Н-хінолін-1-он 15 51,4 мг (12,5%) сполуки зазначеної в заголовку одержують з реакції, описаної в прикладі 185.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0,92 (3H), 1,72 (1H), 1,89-2,00 (2H), 2,07 (3H), 2,32 (1H), 3,31 (1H), 4,93 (1H), 6,56 (1H), 6,81 (1H), 6,88 (1H), 7,13 (1H), 7,32 (1H), 7,62 (1H).

Приклад 187



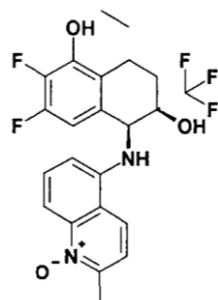
(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,8 $\beta$ )-8-етил-2-фтор-3-метил-5-[(2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Суміш з 1,1,1-трифтор-2-[(2-метилхіназолін-5-илимино)-метил]-4-(3-фтор-4-метил-2-метоксибеніл)-гексан-2-олу і 1,1,1-трифтор-3-метил-2-[(2-метилхіназолін-5-илимино)-метил]-4-(3-фтор-4-метил-2-метоксибеніл)-пентан-2-олу (536,4 мг, 1,16 ммоль), одержану з суміші відповідних альдегідів і 5-аміно-2-метилхіназоліну, розчиняють в 7 мл дихлорметану і при -40°C по краплях змішують з 11,6 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при -40°C можливо повільно довести реакцію до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду і три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолон, висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, розчинник: дихлорметан/метанол) одержують 4,1 мг (1,6%) сполуки зазначеної в заголовку у вигляді рацемату (забруднена відповідною сполукою диметилу).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0,98 (3H), 1,80 (1H), 1,95-2,10 (2H), 2,11 (3H), 2,42 (1H), 2,83 (3H), 3,39 (1H, сигнал знаходиться практично під сигналами розчинника), 5,15 (1H), 6,62 (1H), 6,81 (1H), 7,20 (1H), 7,80 (1H), 9,62 (1H).

лом розчинника), 5,15 (1H), 6,62 (1H), 6,81 (1H), 7,20 (1H), 7,80 (1H), 9,62 (1H).

Приклад 188

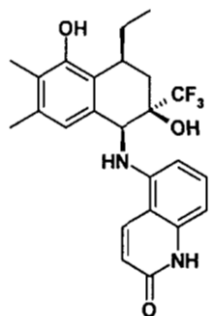


(5S,6R,8R)-8-етил-2,3-дифтор-5-[(2-метил-1-оксихінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

До 91 мг (0,2 ммоль) (5S,6R,8R)-8-етил-2,3-дифтор-5-[(2-метил-хінолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діолу в 20 мл дихлорметану додають 85 мг (0,49 ммоль) 3-хлорпероксибензойну кислоту. 30 Перемішують дві години при кімнатній температурі і додають насичений розчин NaHCO<sub>3</sub>. Через 15 хвилин розбавляють водою, багаторазово екстрагують за допомогою дихлорметану, промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють в вакуумі. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 0-100%, потім етилацетат/ацетон 25%) дає 51 мг цільового продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0,93 (t, 3H), 1,73 (ddq, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,71 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

Приклад 189



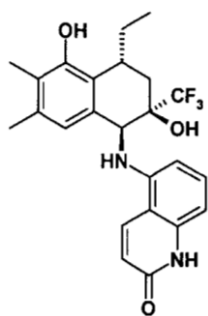
5-[(1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-4-етил-2,5-дигідрокси-6,7-диметил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]аміно-1Н-хінолін-2-он

Суміш з 5-[[4-(3,4-диметил-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-1Н-хінолін-2-ону і 5-[[4-(3,4-диметил-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]-1Н-хінолін-2-ону (543,5 мг, 1,18 ммоль), одержану з суміші відповідних альдегідів і 5-аміно-1Н-хінолін-2-ону, розчиняють в 7 мл дихлорметану і при -40°C по краплях змішують з 11,8 мл 1М розчину бортриброміду в

дихлорметані. Після тригодинного перемішування при  $-40^{\circ}\text{C}$  можливо повільно довести реакцію до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду (200 мл). Після додавання 150 мл етилацетату сильно перемішують. Органічну фазу відокремлюють і водну фазу ще два рази екстрагують етилацетатом (по 150 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають 100 мл розсолу, висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, розчинник: дихлорметан/метанол) і наступної ВЕРХ (XBridge C18, 5  $\mu$ , розчинник: вода/ацетонітрил) виділяють 7,6 мг (1,5%) сполуки зазначеної в заголовку. Також одержують 20 мг (3,8%) в положенні 4 епімерної сполуки (характеристика в прикладі 190) (в кожному випадку як рацемат).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1,02 (3H), 1,82-2,14 (9H), 2,25 (1H), 2,95 (1H), 5,12 (1H), 5,92 (1H), 6,05 (1H), 6,38 (1H), 6,45-6,61 (3H), 7,23 (1H), 8,12 (1H), 8,22 (1H), 11,54 (1H).

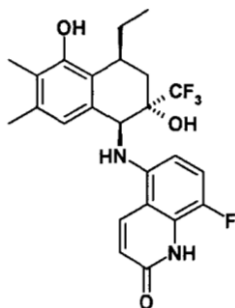
Приклад 190



5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-2,5-дигідрокси-6,7-диметил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-1Н-хінолін-2-он  
20 мг (3,8%) сполуки зазначеної в заголовку одержують з реакції, описаної в прикладі 189.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 0,82 (3H), 1,52 (1H), 1,69-1,91 (2H), 1,95-2,10 (6H), 2,18 (1H), 3,19 (1H), 4,98 (1H), 5,85 (1H), 6,05 (1H), 6,30-6,41 (2H), 6,48 (1H), 6,52 (1H), 7,19 (1H), 8,04 (1H), 8,12 (1H), 11,53 (1H).

Приклад 191



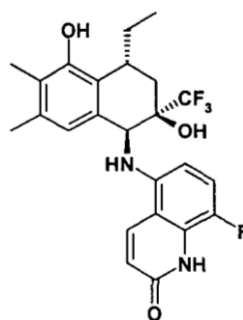
5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-2,5-дигідрокси-6,7-диметил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-

тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

Суміш з 5-([4-(3,4-диметил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно)-8-фтор-1Н-хінолін-2-ону і 5-([4-(3,4-диметил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)пентиліден]аміно)-8-фтор-1Н-хінолін-2-ону (703,5 мг, 1,47 ммоль), одержану з суміші відповідних альдегідів і 5-аміно-8-фтор-1Н-хінолін-2-ону, розчиняють в 8 мл дихлорметану і при  $-40^{\circ}\text{C}$  по краплях з змішують 14,7 мл 1М розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при  $-40^{\circ}\text{C}$  можливо повільно довести реакцію до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду (250 мл). Після додавання 200 мл етилацетату сильно перемішують. Органічну фазу відокремлюють і водну фазу ще два рази екстрагують етилацетатом (по 200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають 100 мл розсолу, висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні фази, розчинник: дихлорметан/метанол) і наступної ВЕРХ (XBridge C18, 5  $\mu$ , розчинник: вода/ацетонітрил) виділяють 18,7 мг (2,7%) сполуки, зазначеної в заголовку. Також одержують 39,6 мг (5,8%) в положенні 4 епімерної сполуки (характеристика в прикладі 193) (в кожному випадку як рацемат).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1,02 (3H), 1,80-2,18 (9H), 2,22 (1H), 2,94 (1H), 5,08 (1H), 5,89 (1H), 5,92 (1H), 6,40-6,50 (2H), 6,53 (1H), 7,20 (1H), 8,13 (1H), 8,25 (1H), 11,45 (1H).

Приклад 192

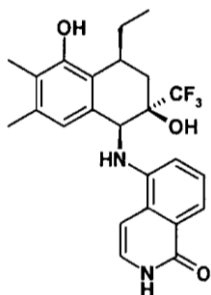


5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-2,5-дигідрокси-6,7-диметил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно}-8-фтор-1Н-хінолін-2-он

39,6 мг (5,8%) сполуки зазначеної в заголовку одержують з реакції, описаної в прикладі 191.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0,90 (3H), 1,68 (1H), 1,80-2,00 (2H), 2,03-2,16 (6H), 2,30 (1H), 3,30 (1H, сигнал знаходиться практично під сигналом розчинника), 4,89 (1H), 6,32 (1H), 6,52 (1H), 6,61 (1H), 7,18 (1H), 8,19 (1H).

Приклад 193

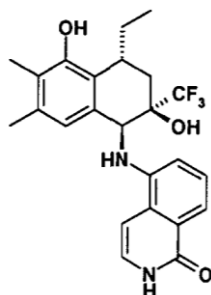


5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-2,5-дигідрокси-6,7-диметил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-2R-хінолін-1-он

Суміш з 5-[[4-(3,4-диметил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]-2H-хінолін-1-ону і 5-[[4-(3,4-диметил-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-3-метил-2-(трифторметил)пентиліден]аміно]-2H-хінолін-1-ону (1,08 г, 2,35 ммоль), одержану з суміші відповідних альдегідів і 5-аміно-2H-хінолін-1-ону, розчиняють в 13 мл дихлорметану і при -40°C по краплях змішують з 23,5 мл 1M розчину бортриброміду в дихлорметані. Після тригодинного перемішування при -40°C можливо повільно довести реакцію до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі вихідну суміш виливають в суміш з насиченого розчину гідрокарбонату натрію і льоду (350 мл). Суміш три рази етилацетат (по 250 мл) екстрагують. Об'єднані органічні екстракти промивають 200 мл розсолу, висушують і розчинник видаляють ротаційним випарним апаратом. Після багаторазової хроматографії (Flashmaster, різні фази, розчинник: дихлорметан/метанол) і наступної ВЕРХ (XBridge C18, 5  $\mu$ , розчинник: вода/ацетонітрил) виділяють 22,4 мг (2,1%) сполуки, зазначеної в заголовку. Також одержують 23,2 мг (2,2%) в положенні 4 епімерної сполуки (характеристика в прикладі 195) (в кожному випадку як рацемат).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 1,08 (3H), 1,82-2,18 (9H), 2,38 (1H), 3,02 (1H), 5,00 (1H), 6,59 (1H), 6,78 (1H), 7,07-7,14 (2H), 7,36 (1H), 7,68 (1H).

Приклад 194



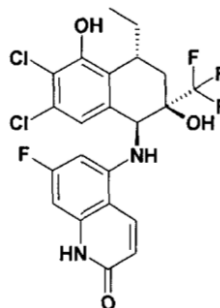
5-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-2,5-дигідрокси-6,7-диметил-4-етил-2-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)аміно)-2H-хінолін-1-он

23,2 мг (2,2%) сполуки зазначеної в заголовку одержують з реакції, описаної в прикладі 193.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0,98 (3H), 1,75 (1H), 1,89-2,19 (8H), 2,37 (1H), 3,38 (1H, сигнал

знаходиться практично під сигналом розчинника), 5,01 (1H), 6,68 (1H), 6,85-6,95 (2H), 7,19 (1H), 7,39 (1H), 7,69 (1H).

Приклад 195



5-((5S,6R,8R)-2-хлор-8-етил-1,6-дигідрокси-3-фтор-2-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-5-іл)аміно)хінолін-2(1H)-он 4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексанал:

До 20 г (122,7 ммоль) 2,3-дихлорфенолу в 122 мл дихлорметану і 13,8 мл піридину при 0°C додають по краплях 11,3 мл (128 ммоль) хлориду пропіонової кислоти. Суміш перемішують протягом 16 годин і додають 100 мл 2 M соляної кислоти. Екстрагують за допомогою дихлорметану і промивають водою. Після висушування над сульфатом натрію і видалення розчинника в вакуумі одержують 25,2 г складного 2,3-дихлорфенілового ефіру пропіонової кислоти. 25,2 г (115,2 ммоль) складного 2,3-дихлорфенілового ефіру пропіонової кислоти в 12 мл 1,2-дихлорбензолу додають по краплях до 15,4 г (115,2 ммоль) трихлориду алюмінію в 12 мл 1,2-дихлорбензолу і по закінченні суміш перемішують протягом 5 годин при 100°C. Залишають охолоджуватися, розбавляють дихлорметаном і виливають обережно в суміш з 2 M соляної кислоти і льоду. Фази розділяють, екстрагують за допомогою дихлорметану, промивають водою і насиченим розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 10-25%) очищують і одержують 22,1 г 1-(3,4-дихлор-2-гідроксифеніл)пропан-1-ону. 22,1 г (101 ммоль) 1-(3,4-дихлор-2-гідроксифеніл)пропан-1-ону розчиняють в 150 мл ацетону і додають 25,9 г (187 ммоль) карбонату калію і 11,4 мл (183 ммоль) метилйодіду. Суміш 16 годин кип'ятять в колбі зі зворотним холодильником і по закінченні в значній мірі видаляють розчинник. Залишок виливають в насичений розчин хлориду натрію і екстрагують простим діетиловим ефіром. Сушать над сульфатом натрію і після видалення розчинника в вакуумі одержують 23,2 г 1-(3,4-дихлор-2-метоксифеніл)пропан-1-ону. 29 г (444 ммоль) цинкового пилу і 0,69 г (2,5 ммоль) хлориду свинцю(II) суспендують в 296 мл ТГФ і при 0°C додають 27,8 мл (174 ммоль) дибромметану. Перемішують в наступні 30 хвилин при кімнатній температурі і додають по краплях при 0°C 49 мл (49 ммоль) 1 M розчину хлориду титану(IV) в дихлорметані. Охолоджувальну ванну видаляють і через годину реакційну суміш знову охолоджують

до 0°C. 11,5 г (49 ммоль) 1-(3,4-дихлор-2-метоксифеніл)пропан-1-ону додають по краплях в 65 мл ТГФ. Перемішують протягом наступної години при кімнатній температурі. Розбавляють простим діетиловим ефіром і реакційну суміш обережно додають в суміш 4 М соляної кислоти і льоду, причому температура не перевищує 5°C. Фази розділяють, екстрагують простим діетиловим ефіром, промивають водою і насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють. Вихідний продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 0-30%) очищують і одержують 5,8 г 2,3-дихлор-6-(1-метилпропіл)анізолу

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 1,01 (t, 3H), 2,47 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (d, 1H).

До 5,8 г (25 ммоль) 2,3-дихлор-6-(1-метилпропіл)анізолу, 6,6 мл (50 ммоль) етилтрифторпірувату і 12 г молекулярного сита при 0°C протягом 30 хвилин додають по краплях 652 мг (0,75 ммоль) [Cu(R,R)-2,2-біс(4,5-дигідро-4-трет-бутилоксазолін-2-іл)пропан](H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>((SbF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>), в 32 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують 16 годин при 0°C і очищують реакційну суміш за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат 10-20%). Одержують 7,23 г складного етилового ефіру (R)-4-(3,4-дихлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекс-4-єнової кислоти у вигляді E/Z суміші з надлишком енантіомерів більше 80%. 383 мг (0,37 ммоль) (S)-(S)-(3,5-Ме-4-МеОPh)<sub>2</sub>PPhFc-CH(CH<sub>3</sub>)-P(3,5-CF<sub>3</sub>Ph)<sub>2</sub> і 130 мг (0,35 ммоль) [Rh(nbd)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> розчиняють під аргонем в 25 мл дегазованого 2,2,2-трифторетанолу і 10 хвилин перемішують. Одержаний таким чином розчин каталізатора і розчин 3,5 г (26 ммоль) складного етилового ефіру (2R,4E/Z)-4-(3,4-дихлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гекс-4-єнової кислоти в 115 мл дегазованого 2,2,2-трифторетанолу переводять під аргонем в сталевий автоклав і протягом 20 годин при 80°C піддають тиску водню в 80 бар. Після охолодження реакційну суміш концентрують і очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат 10-30%). Одержують 3,0 г складного етилового ефіру 4-(3,4-дихлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексанової кислоти. 1,0 г (2,5 ммоль) складного етилового ефіру 4-(3,4-дихлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)-гексанової кислоти охолоджують в 26 мл простого діетилового ефіру до -20°C і протягом 10 хвилин порційно додають 188 мг (5,0 ммоль) твердого алюмогідриду літію. Перемішують протягом одного години, причому реакційну суміш нагрівають до -5°C, додають 2 мл етилацетату і вливають в насичений розчин хлориду амонію і льоду. Фази розділяють і багаторазово екстрагують простим діетиловим ефіром. Промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють в вакуумі і таким чином після колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат 0-30%) одержують 370 мг (2R,4R)-4-(3,4-дихлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу.

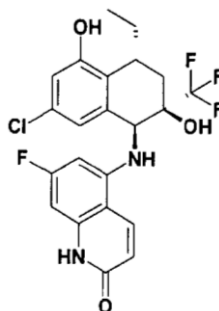
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>); δ = 0,80 (t, 3H), 1,55-1,73 (m, 2H), 2,32 (dd, 1H), 2,52 (dd, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 9,04 (s, 1H).

В суміші з (2R,4R)-4-(3/4-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналом.

300 мг (0,88 ммоль) (2R, 4R)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу і 140 мг (0,88 ммоль) 5-амінохінолін-2(1H)-ону розчиняють в 19 мл толуолу і 0,55 мл (1,75 ммоль) трет-бутилату титану і додають 0,1 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш нагрівають 2 години до 100°C, після охолодження вливають в воду і енергійно перемішують. Суспензію фільтрують крізь целіт, причому ретельно повторно промивають етилацетатом. Фази фільтрату розділяють і ще раз екстрагують етилацетатом. Промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють в вакуумі і одержують 539 мг (5-[[[(2R,4R)-4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексиліден]аміно]хінолін-2(1H)-ону у вигляді вихідного продукту. Імін розчиняють в 44 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і охолоджують до -30°C. 8,9 мл (8,9 ммоль) 1М розчину BBr<sub>3</sub> в дихлорметані повільно додають по краплях протягом 15 хв. і залишають нагріватися протягом 22 годин до кімнатної температури. Реакційний розчин вливають в суміш з насиченого NaHCO<sub>3</sub> розчин і льоду. Багаторазово екстрагують етилацетатом, промивають насиченим розчином NaCl і сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Очищення колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат 0-100%) дає 134 мг сполуки, зазначеної в заголовку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,92 (t, 3H), 1,70 (ddq, 1H), 1,19 (ddq, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,36 (dd, 1H), 3,32 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 8,18 (d, 1H).

Приклад 196



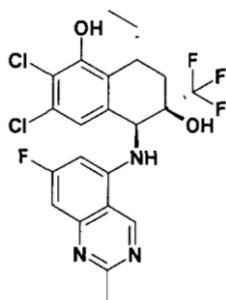
5-[[[(5S,6R,8R)-3-хлор-8-етил-1,6-дигідрокси-2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-5-іл]аміно]-7-фторхінолін-2(1H)-он

Виділяють як додатковий продукт разом з прикладом 195.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,91 (t, 3H), 1,68 (ddq, 1H), 1,95 (d, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,35 (dd, 1H), 3,24 (m, 1H), 4,97 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 6,25 (d,

1H), 6,39 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 8,14 (d, 1H).

Приклад 197

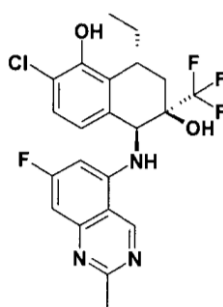


(5S,6R,8R)-2,3-дихлор-8-етил-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Аналогічно прикладу 195 піддають взаємодії 300 мг (0,93 ммоль) (2R,4R)-4-(3,4-дихлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-(трифторметил)гексаналу, 183 мг (1,03 ммоль) 5-аміно-7-фтор-2-метилхіназоліну і 0,58 мл (1,86 ммоль) трет-бутилату титану до одержання 5-[[[(2R,4R)-4-(4-фтор-2-метокси-3-метилфеніл)-1-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)іміно]-2-(трифторметил)гексан-2-олу. 460 мг сирого іміну циклізують аналогічно прикладу 130 при -30°C з 7,6 мл (7,6 ммоль) 1 М розчину бортриброміду до одержання цільового продукту. Колонкова хроматографія на силікагелі (гексан/етилацетат 0-65%) дає 135 мг цільового продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,94 (t, 3H), 1,71 (ddq, 1H), 1,99 (dd, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,41 (dd, 1H), 3,32 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H).

Приклад 198

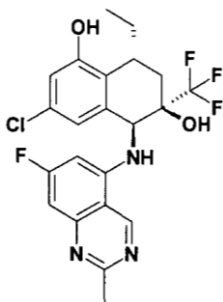


(5S,6R,8R)-2-хлор-8-етил-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Виділяють як додатковий продукт разом з прикладом 197.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,93 (t, 3H), 1,72 (ddq, 1H), 2,00 (dd, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,40 (dd, 1H), 3,36 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 9,49 (s, 1H).

Приклад 199



(5S,6R,8R)-3-хлор-8-етил-5-[(7-фтор-2-метилхіназолін-5-іл)аміно]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1,6-діол

Виділяють як додатковий продукт разом з прикладом 197.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD); δ = 0,92 (t, 3H), 1,69 (ddq, 1H), 1,97 (dd, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,38 (dd, 1H), 3,25 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).