

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к терапевтически активным соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, пригодным при лечении зависимых от ядерного рецептора, особенно стероидного рецептора и, в частности, андрогенного рецептора (AR) состояний, и к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения. В частности, изобретение раскрывает новые нестероидные соединения, структурные производные пропионанилида, имеющие применимость в качестве тканеселективных модуляторов андрогенных рецепторов (SARM). Соединения по изобретению, которые обладают агонистической активностью по отношению к AR, пригодны для гормональной терапии, особенно при лечении или профилактике таких заболеваний, как гипогонадизм у мужчин, и связанных с возрастом состояний, таких как андропауза.

Описание предшествующего уровня техники

Ядерные гормональные рецепторы составляют семейство индуцируемых лигандами факторов транскрипции, члены которого принимают участие во многих физиологических функциях и функциях развития. В течение последних 20 лет было открыто более шестидесяти близких в структурном и функциональном отношении белков, относящихся к данному семейству. Семейство ядерных гормональных рецепторов включает, в дополнении к классическим стероидным гормонам (рецептор эстрогенов, рецептор прогестерона, рецептор андрогена, рецептор глюкокортикоидов и рецептор минералокортикоидов) также, например, рецепторы тиреоидного гормона, витамина D и ретиноидов. Кроме того, подгруппа так называемых орфанных рецепторов, для которых до настоящего времени не установлено лигандов, также относится к данному семейству белков. См. Mangelsdorf et al., Cell (1995) 83 (6): 835-839 и представленные там ссылки. Проводятся интенсивные исследования, направленные на идентификацию новых модуляторов для данных белков, конечной целью которых является изыскание новых препаратов и возможностей лечения состояний и заболеваний, модулируемых ядерными/стероидными рецепторами.

В течение десятилетий стероидные андрогены применяли для лечения заболеваний, возникающих в результате недостаточной функции андрогенов. Они также привлекали внимание для использования в заместительной гормональной терапии у мужчин пожилого возраста и в регуляции фертильности у мужчин. Однако имеющиеся в настоящее время стероидные андрогены, такие как синтезированный тестостерон и его производные, имеют значительные ограничения. Тестостерон быстро разрушается в печени и, таким образом, обладает низкой системной биодоступностью при пероральном введении. Кроме того, доступные композиции на основе тестостерона для перорального введения, например, метилтестостерона, связаны с изменениями функции печени. Предпринимались различные другие попытки преодолеть данные недостатки стероидных андрогенов при их использовании в качестве терапевтических средств, но с ограниченным успехом. Имеющиеся в настоящее время композиции тестостерона, используемые в клинической практике, включают, например, инъекции, пластыри и гели.

В последние годы существует растущий интерес к разработке нестероидных модуляторов для стероидных рецепторов для терапевтического применения. Было показано, что нестероидные лиганды могут обеспечить лучшую селективность в отношении рецепторов и иметь лучшие физико-химические, фармакокинетические и фармакологические свойства. В настоящее время в клинике используются нестероидные антагонисты (антиандрогены) для андрогенных рецепторов (AR), чтобы противодействовать нежелательным эффектам избыточных количеств андрогенов. В противоположность, совсем недавно сообщалось о нестероидных агонистах AR, которые будут эффективными при лечении заболеваний, возникающих в результате недостаточности андрогенов. По-прежнему структурные элементы нестероидных лигандов, которые приведут к оптимальной агонистической активности и тканевой селективности, еще слабо определены.

Описаны нестероидные пропионанилиды, обладающие способностью модулировать рецепторы андрогенов, например, в патентных публикациях EP 100172, EP 253503, WO 98/53826 и WO 02/16310. Конструирование модуляторов AR на основе пропионанилидов было сконцентрировано на соединениях, в которых анилидное кольцо замещено двумя электронакцепторными заместителями, такими как атом галогена, циано, трифторметил или нитро, поскольку сообщалось, что такое замещение повышает аффинность связывания лиганда с андрогенным рецептором. См., например, Tucker H. et al., J. Med. Chem., 1988, 31, 954-959.

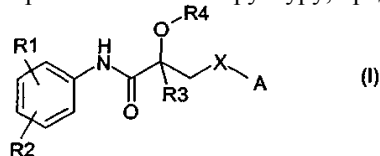
Сущность изобретения

В настоящее время было установлено, что соединения формулы (I) представляют собой эффективные модуляторы ядерных рецепторов, в частности модуляторы андрогенных рецепторов. Соединения формулы (I) проявляют очень высокую аффинность и активность в отношении андрогенного рецептора и обладают применимостью в качестве тканеселективных модуляторов андрогенного рецептора (SARM). Было установлено, что соединения формулы (I), которые обладают агонистической активностью в отношении AR, являются особенно пригодными для применения в гормональной терапии, особенно при лечении или профилактике таких состояний, как гипогонадизм у мужчин, и связанных с возрастом состояний, таких как андропауза, например, для обеспечения тканеселективного андрогенного или анаболического эффектов. Например, по одному предпочтительному варианту осуществления изобретения положительные андрогенные эффекты получают без сопутствующей отрицательной стимуляции простаты.

Соединения по изобретению также в основном являются малоэффективными для сдерживания эффекта в рецепторе прогестерона, в частности антагонистического эффекта.

Полагается, что сопутствующий антагонизм в отношении прогестерона может оказывать положительный эффект, поскольку было показано, что антагонистическое действие прогестерона повышает толерантность к глюкозе на некоторых моделях на животных. Соединения по изобретению также обеспечивают хорошую переносимость и достаточную растворимость в воде.

Соединения по настоящему изобретению имеют структуру, представленную формулой (I),



в которой

R₁ представляет (C₁-C₇)алкил, гидроксиполученный (C₁-C₇)алкил или -CHO;

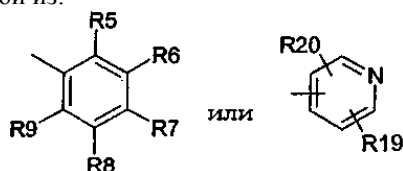
R₂ представляет нитро, циано или атом галогена;

R₃ представляет (C₁-C₇)алкил;

R₄ представляет атом водорода;

X представляет O или NH;

A является группой, выбранной из:



в которых R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ независимо представляют атом водорода, атом галогена, нитро, циано, (C₁-C₇)алкил, галоген(C₁-C₇)алкил, циано (C₁-C₇)алкил, гидроксиполученный (C₁-C₇)алкил, (C₁-C₇)алкоксиполученный (C₁-C₇)алкил, -NHCOR₁₀, -COR₁₁, -OR₁₂, -NHSO₂R₁₃ или -SR₁₅; или R₆ и R₇ образуют вместе с любым атомом(ами) кольца, с которым они связаны, 6-членное ароматическое карбоциклическое кольцо или 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом азота или 2 атома кислорода;

R₁₀ и R₁₁ независимо представляют (C₁-C₇)алкил, галоген(C₁-C₇)алкил, аминополученный (C₁-C₇)алкил, ди(C₁-C₇)алкиламино(C₁-C₇)алкил, фенил, галогенфенил, -N(R₁₆)₂ или -OR₁₇;

R₁₂ и R₁₅ независимо представляют атом водорода, (C₁-C₇)алкил, галоген(C₁-C₇)алкил или моно- или ди(C₁-C₇)алкиламино(C₁-C₇)алкил;

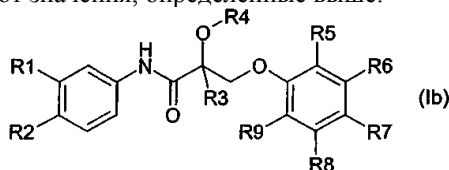
R₁₃ представляет (C₁-C₇)алкил;

R₁₆ и R₁₇ независимо представляют атом водорода или (C₁-C₇)алкил;

R₁₉ и R₂₀ независимо представляют атом водорода или атом галогена;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В одной группе предпочтительных соединений находятся соединения формулы (Ib), в которой R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ имеют значения, определенные выше.



В другой группе предпочтительных соединений находятся соединения формул (I) или (Ib), в которых R₁ представляет метил или гидроксиметил, и R₂ является нитро или циано. В другой группе предпочтительных соединений находятся соединения формул (I) или (Ib), в которых R₄ представляет атом водорода, и R₃ является метилом. В другой группе предпочтительных соединений находятся соединения формул (I) или (Ib), в которых R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ независимо представляют атом водорода, атом галогена, нитро, циано, (C₁-C₇)алкил, (C₁-C₇)алкокси, галоген(C₁-C₇)алкил, гидроксиполученный (C₁-C₇)алкил или -NHCOR₁₀, где R₁₀ является (C₁-C₇)алкилом, галоген(C₁-C₇)алкилом, гидроксиполученный (C₁-C₇)алкокси. Особенно предпочтительными являются соединения формул (I) или (Ib), в которых по меньшей мере один из R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ представляет атом галогена, предпочтительно атом фтора. Наиболее предпочтительно, когда по меньшей мере два из R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ выбраны из группы, состоящей из атома галогена, предпочтительно атома фтора, циано и ацетиламино. Особенно предпочтительно, когда R₆ представляет атом галогена, предпочтительно атом фтора.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или профилактики зависимых от андрогенного рецептора (AR) состояний, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Краткое описание фигур

На фигуре показана андрогенная и анаболическая активность соединения по изобретению в отношении мышцы levator ani, семенного пузырька и вентральной области простаты у неполовозрелых крыс-самцов Spragueley Dawley.

Подробное описание изобретения

Соединения по изобретению можно получить различными способами синтеза аналогично способам, известным в литературе, с использованием подходящих исходных соединений. В частности, соединения по изобретению можно получить аналогично общим способам, описанным в WO 98/53826. Например, соединения по изобретению можно получить, например, аналогично или по схемам реакций 1 или 2:

Схема реакций 1 (способ А)

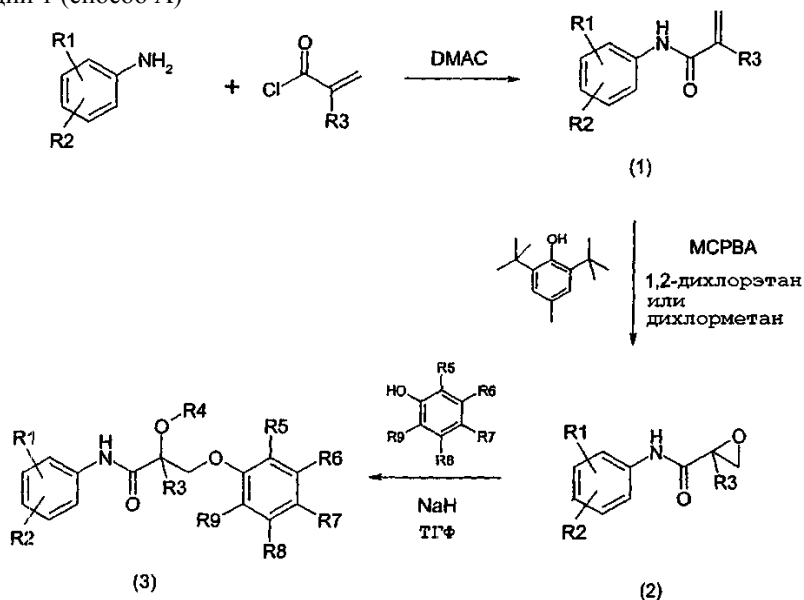
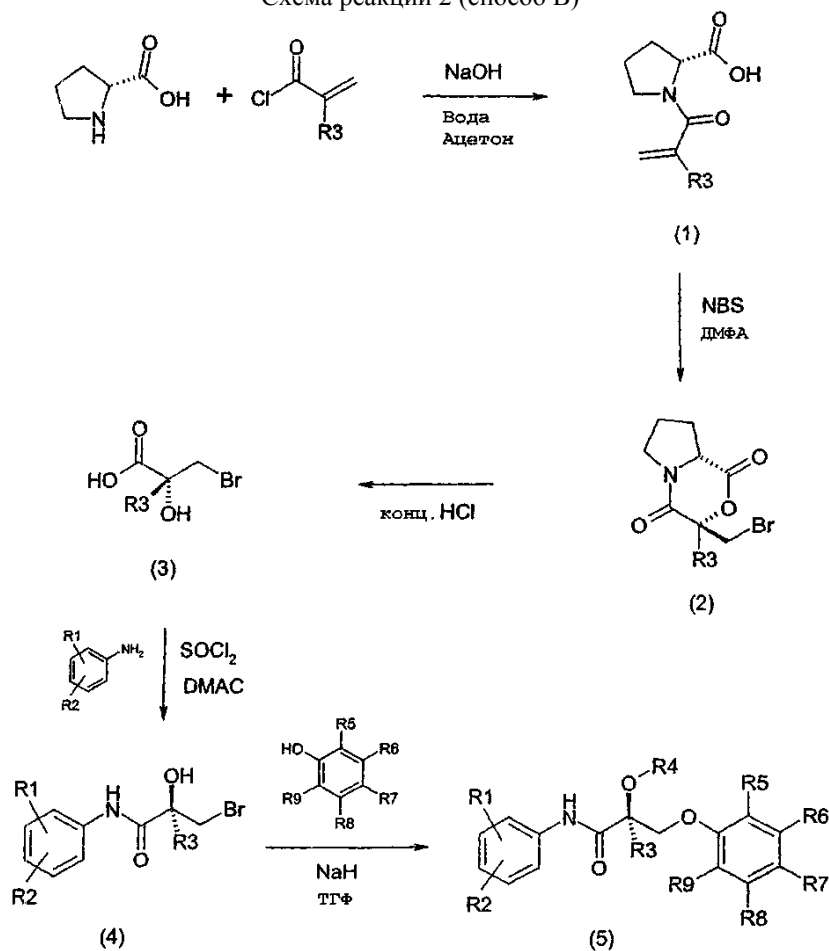


Схема реакций 2 (способ В)



Соединения формулы (I), в которых группа А представляет собой пиридиновое кольцо или его производное, можно получить аналогично тому, как представлено на схемах реакций 1 или 2, с использованием подходящего гидроксильного производного пиридина на последней стадии. Соединения формулы (I), в которых Х представляет -NH, можно получить аналогично тому, как представлено на схемах реакций 1 или 2, с использованием подходящего производного анилина на последней стадии.

Фармацевтически приемлемые соли, например аддитивные соли кислоты как органических, так и неорганических кислот, хорошо известны в области фармации. Неограничивающие примеры таких солей включают хлориды, бромиды, сульфаты, нитраты, фосфаты, сульфонаты, формиаты, тартраты, малеаты, цитраты, бензоаты, салицилаты и аскорбаты. Фармацевтически приемлемые сложные эфиры, когда они являются приемлемыми, можно получить известными способами с использованием фармацевтически приемлемых кислот, которые являются обычными в области фармации и которые сохраняют фармакологические свойства свободной формы. Неограничивающие примеры таких сложных эфиров включают сложные эфиры алифатических или ароматических спиртов, например метиловый, этиловый, пропиловый, изопропиловый, бутиловый, изобутиловый, втор-бутиловый, трет-бутиловый эфиры. Сложные фосфатные эфиры и сложные карбонатные эфиры также входят в объем изобретения.

Используемые в данном описании термины имеют следующие значения.

Термин атом «галоген» или «галогена», используемый в данном описании как таковой или как часть другой группы, относится к атомам хлора, брома, фтора или йода.

Термин «(C₁-C₇)алкил», используемый в данном описании как таковой или как часть другой группы, относится к радикалу с нормальной, разветвленной или циклической цепью, содержащему 1-7 атомов углерода. Типичные примеры (C₁-C₇)алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, циклопентил, циклогексил и тому подобное.

Термин «(C₂-C₇)алкенил», используемый в данном описании как таковой или как часть другой группы, относится к радикалу с нормальной, разветвленной или циклической цепью, содержащему 2-7 атомов углерода и содержащему двойную связь(и).

Термин «гидрокси», используемый в данном описании как таковой или как часть другой группы, относится к -ОН-группе.

Термин «гидрокси(C₁-C₇)алкил», используемый в данном описании, относится по меньшей мере к одной гидроксильной группе, имеющей значения, определенные выше, связанной с исходной молекулярной группой посредством (C₁-C₇)алкильной группы, определенной выше. Типичные примеры гидрокси(C₁-C₇)алкила включают, но не ограничиваются ими, гидроксиметил, 2,2-дигидроксиэтил, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 1-гидроксипропил, 1-метил-1-гидроксиэтил, 1-метил-1-гидроксипропил и тому подобное.

Термин «галоген(C₁-C₇)алкил», используемый в данном описании, относится по меньшей мере к одному атому галогена, имеющему значения, определенные выше, связанному с исходной молекулярной группой посредством (C₁-C₇)алкильной группы, определенной выше. Типичные примеры галоген(C₁-C₇)алкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-хлорэтил, 3-бромпропил и тому подобное.

Термин «циано», используемый в данном описании как таковой или как часть другой группы, относится к -CN-группе.

Термин «циано(C₁-C₇)алкил», используемый в данном описании, относится к цианогруппе, имеющей значения, определенные выше, связанной с исходной молекулярной группой посредством (C₁-C₇)алкильной группы, определенной выше. Типичные примеры циано(C₁-C₇)алкила включают, но не ограничиваются ими, цианометил, 1-цианоэтил, 1-цианопропил, 2-цианопропил и тому подобное.

Термин «амино», используемый в данном описании как таковой или как часть другой группы, относится к -NH₂-группе.

Термин «амино(C₁-C₇)алкил», используемый в данном описании, относится по меньшей мере к одной аминогруппе, имеющей значения, определенные выше, связанной с исходной молекулярной группой посредством (C₁-C₇)алкильной группы, определенной выше. Типичные примеры амино(C₁-C₇)алкила включают, но не ограничиваются ими, аминометил, 2-аминоэтил, 1-аминоэтил, 2,2-диаминоэтил, 3-аминопропил, 2-аминопропил, 4-аминобутил, 1-метил-1-аминоэтил и тому подобное.

Термин «моно- или ди(C₁-C₇)алкиламино», используемый в данном описании как таковой или как часть другой группы, относится к одной или двум C₁-C₇алкильным группам, имеющим значения, определенные выше, связанным с исходной молекулярной группой посредством аминогруппы, определенной выше. Типичные примеры моно- или ди(C₁-C₇)алкиламино включают, но не ограничиваются ими, метиламино, этиламино, пропиламино, бутиламино, диметиламино, диэтиламино, N-этил-N-метиламино и тому подобное.

Термин «моно- или ди(C₁-C₇)алкиламино(C₁-C₇)алкил», используемый в данном описании, относится к моно- или ди(C₁-C₇)алкиламиногруппе, имеющей значения, определенные выше, связанной с исходной молекулярной группой посредством (C₁-C₇)алкильной группы, определенной выше. Типичные примеры моно- или ди(C₁-C₇)алкиламино(C₁-C₇)алкила включают, но не ограничиваются ими, N,N-

диметиламинометил, N,N-диэтиламинометил, N-метиламиноэтил, N-метиламинопропил, N-этил-N-метиламинометил и тому подобное.

Термин «(C₁-C₇)алкокси», используемый в данном описании как таковой или как часть другой группы, относится к -O-(C₁-C₇)алкилу, где (C₁-C₇)алкил имеет значения, определенные выше. Типичные примеры (C₁-C₇)алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и тому подобное.

Термин «(C₁-C₇)алкокси(C₁-C₇)алкил», используемый в данном описании, относится по меньшей мере к одной (C₁-C₇)алкоксигруппе, имеющей значения, определенные выше, связанной с исходной молекулярной группой посредством (C₁-C₇)алкильной группы, определенной выше. Типичные примеры (C₁-C₇)алкокси(C₁-C₇)алкила включают, но не ограничиваются ими, метоксиметил, этоксиметил, 2-метоксизтил, 2-этоксизтил, 3,3-диметоксипропил, 2,4-диметоксибутил и тому подобное.

Термин «(C₆-C₁₀)арил», используемый в данном описании как таковой или как часть другой группы, относится к моноциклической или бициклической группе, содержащей 6-10 атомов углерода в кольцевой части. Типичные примеры (C₆-C₁₀)арила включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил и тому подобное.

Термин «(C₂-C₇) ацил», используемый в данном описании как таковой или как часть другой группы, относится к алкилкарбонильной или алкенилкарбонильной группе, содержащей 2-7 атомов углерода, и ее примеры включают ацетил, пропаноил, изопропаноил, бутаноил, втор-бутаноил, трет-бутаноил и пентаноил.

Термин «замещенный», используемый в данном описании в отношении различных остатков, относится к заместителям-галогенам, таким как атомы фтора, хлора, брома, йода, или заместителям, таким как (C₁-C₇)алкил, галоген(C₁-C₇)алкил, гидроксильный, амино, (C₁-C₇)алкокси, (C₂-C₇)ацил(C₁-C₇)алкиламино, амино(C₁-C₇)алкил, нитро, циано или тиол.

«Замещенные» группы могут содержать 1-3, предпочтительно 1 или 2, наиболее предпочтительно 1 из вышеуказанных заместителей.

Определение формулы (I), представленной выше, включает все возможные стереоизомеры соединений, включая геометрические изомеры, например, Z- и E-изомеры (цис- и транс-изомеры) и оптические изомеры, например диастереоизомеры и энантиомеры, и все пролекарственные сложные эфиры, например фосфатные эфиры и карбонатные эфиры. Кроме того, изобретение включает в объем как индивидуальные изомеры, так и любые их смеси, например, рацемические смеси. Индивидуальные изомеры можно получить с использованием соответствующих изомерных форм исходного соединения или их можно разделить после получения конечного соединения обычными методами разделения. Для разделения оптических изомеров, например, энантиомеров, из их смеси можно использовать обычные методы разделения, например, дробную кристаллизацию.

Примеры предпочтительных соединений формулы (I) включают:

- 3-(4-ацетиламино-3-фторфенокси)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 (2S)-3-(4-ацетиламино-3-фторфенокси)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-(4-ацетиламинофенокси)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 (2S)-3-(4-ацетиламинофенокси)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-(3-хлор-4-фторфенокси)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-(4-цианофенокси)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-(2-фторфенокси)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-(3-фторфенокси)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-(3,4-дифторфенокси)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-(4-хлорфенокси)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 2-гидроксид-3-(4-метоксифенокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-(2,4-дихлор-3,5-диметилфенокси)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-(4-хлор-3-нитрофенокси)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-(4-циано-3-фторфенокси)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-(4-фторфениламино)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-[4-(3-хлорпропил)фенокси]-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 2-гидроксид-3-(4-метоксиметилфенокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(пиридин-4-илоксид)пропионамид;
 3-[4-(2-хлорэтоксид)фенокси]-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 этиловый эфир {2-фтор-4-[2-гидроксид-2-(3-метил-4-нитрофенилкарбамоил)пропокси]фенил} карбаминовой кислоты;
 3-(4-цианофениламино)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 (2S)-3-(4-циано-3-фторфенокси)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-(3-хлор-4-цианофениламино)-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-[4-(2-бромэтил)фенокси]-2-гидроксид-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид;
 3-(4-циано-3-фторфенокси)-N-(3-этил-4-нитрофенил)-2-гидроксид-2-метилпропионамид и

3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

Соединения по изобретению можно вводить пациенту в терапевтически эффективных количествах обычно в пределах примерно от 0,1 до примерно 1000 мг в день в зависимости от возраста, массы, этнической группы, состояния пациента, заболевания, которое лечат, пути введения и используемого модулятора андрогенов (AR). Соединения по изобретению можно получать в виде композиций в дозированных формах с использованием принципов, известных в данной области. Его можно давать пациенту как такое или в комбинации с подходящими фармацевтическими эксципиентами в виде таблеток, гранул, капсул, суппозиторий, эмульсий, суспензий или растворов. Осуществить выбор подходящих ингредиентов для композиции является обычным для специалистов в данной области. Очевидно понятно, что можно также использовать подходящие носители, растворители, гелеобразующие ингредиенты, образующие дисперсию ингредиенты, антиоксиданты, красители, подсластители, смачивающие вещества и другие ингредиенты, обычно используемые в данной области технологии. Композиции, содержащие активное соединение, можно вводить энтерально или парентерально, при этом пероральный путь является предпочтительным. Содержание активного соединения в композиции составляет примерно от 0,5 до 100%, предпочтительно примерно от 0,5% до примерно 20% от массы всей композиции.

Настоящее изобретение будет пояснено более подробно последующими примерами. Примеры предназначены только для иллюстративных целей и не ограничивают объем изобретения, определенного формулой изобретения.

Опыты

Опыт 1. Тест связывания AR.

Вентральные области простаты получали от крыс, кастрированных за 24 ч до эвтаназии. Свежеотобранные образцы простаты измельчали и отмывали буфером А (Schilling and Liao, Prostate, 5: 581-588, 1984). Затем измельченную ткань гомогенизировали в 3× объемах буфера А, содержащего ингибиторы протеазы (Complete, Mini, EDTA-free Roche). Гомогенат центрифугировали при 30000 g в течение 30 мин. Полученные супернатанты обрабатывали 1× объемом суспензии покрытого декстраном угля (12,5 г активированного угля, 12,5 г декстрана на литр буфера А) для удаления эндогенных стероидов. Пробы инкубировали в течение 5 мин и центрифугировали при 16000 g в течение 10 мин. Аликвотные порции обработанного углем цитозоля отбирали для проведения тестов с андрогенным рецептором. Все операции проводили при температуре 0-4°C.

Концентрацию андрогенных рецепторов в цитозоле определяли, как описано (Isomaa et al., Endocrinology, 111: 833-843, 1982) с небольшими модификациями. Цитозольные препараты готовили, как описано выше, и связанные и свободные стероиды разделяли обработкой равным объемом суспензии декстран-уголь в течение 5 мин при 4°C с последующим центрифугированием при 16000 g в течение 10 мин. Связанную радиоактивность определяли расчетом супернатантных фракций в 1 мл OptiPhase HiSafe 3 или OptiPhase Supermix (PerkinElmer).

Цитозольные препараты метили 1 nM [³H]-миболероном в течение ночи при 0°C (в целом). Для определения связывающей AR активности соединений по настоящему изобретению (тестируемых соединений) исследовали активность тестируемых соединений конкурировать со связыванием [³H]7α,17α-диметил-17β-гидрокси-4-эстрен-3-она ([³H]-миболерона). 1 nM [³H]-миболерон и тестируемые соединения в двух концентрациях (0,2 и 2 мкМ) инкубировали в течение ночи при 0°C. Для определения неспецифического связывания проводили инкубацию параллельных проб с использованием [³H]-миболерона в концентрации 1 nM с 500-кратным молярным избытком немеченого тестостерона. Для каждой пробы использовали от двух до четырех параллельных проб. После инкубации разделяли связанные и свободные стероиды, как описано выше, и определяли связанную радиоактивность. Способность тестируемых соединений связывать AR выражали в виде снижения связанной радиоактивности, полученной с 1nM [³H]-миболероном. Результаты представлены в табл. 1. Данные (% ингибирования) рассчитывали как:

$$\% \text{ ингибирования} = 100 - (100 \times (\text{среднее значение}_{\text{тестируемого}} / \text{среднее значение}_{\text{общее}})) .$$

$$\text{соединения} / \text{среднее значение}_{\text{общее}} .$$

Таблица 1. Тест связывания AR. Ингибирование (%) связывания [^3H]-миболерона

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

Опыт 2. Агонизм и антагонизм в отношении AR у неполовозрелых крыс-самцов.

Указанное в заголовке примера 3 соединение, сокращенно здесь соединение А, затем исследовали в опыте в условиях *in vivo*. Агонизм и антагонизм соединения при подкожном введении тестировали на неполовозрелых крысах-самцах Spraguey Dawley в трехдневном опыте при анализе относительной массы вентральной области простаты, семенного пузырька и мышцы levator ani. В качестве соединения сравнения использовали тестостерон.

Сначала тестостеронпропионат (сокращенно TP) и соединение А растворяли в ДМСО и затем в наполнителе кунжутном масле. В опыте использовали интактных крыс-самцов Spraguey Dawley (18-19 дневных) с массой тела 50 г. Крыс взвешивали и произвольно распределяли на пять групп по 5 животных в каждой группе (табл. 1). Соединение А (в дозах 2 и 20 мг/кг) и тестостеронпропионат (в дозе 5 мг/кг) вводили подкожно (п/к) в область шеи/спины животных в постоянном объеме 100 мкл раствора/животное/день. Животным препараты вводили один раз в день в течение трех дней и регистрировали клинические признаки во время введения. В конце опыта животных взвешивали и подвергали эвтаназии

асфиксией CO₂. Извлекали вентральную область простаты, семенные пузырьки и мышцу levator ani, охлаждали и взвешивали. Для статистической обработки массы всех органов нормализовали к значениям массы тела и анализировали однофакторной программой ANOVA для установления статистически достоверного различия.

Таблица 2. Группы животных и схема опыта

Группа дозирования и номер группы	Количество животных
1. Наполнитель	5
2. Тестостеронпропионат (ТР) подкожно в дозе 5 мг/кг	5
3. Соединение А в дозе 2 мг/кг	5
4. Соединение А в дозе 20 мг/кг	5
3. ТР в дозе 5 мг/кг+соединение А в дозе 20 мг/кг подкожно	5

Результаты представлены на фигуре. Соединение А проявило андрогенную и анаболическую активность. Относительные массы вентральной области простаты, семенного пузырька и мышцы levator ani достоверно повышались при введении тестостеронпропионата. По сравнению с тестостеронпропионатом соединение А проявляло тканевую селективность. В дозе 20 мг/кг оно четко повышало относительную массу мышцы levator ani и достоверно относительную массу семенного пузырька, но оказывало только минимальное воздействие на относительную массу простаты. Кроме того, соединение А показало достоверную антагонистическую активность в отношении семенного пузырька. Ни тестостеронпропионат, ни соединение А не оказывали воздействия на массу тела (данные не представлены). На фигуре «а» означает агонизм, $p \leq 0,01$ по сравнению с группой наполнителя, «b» означает антагонизм, $p \leq 0,05$ по сравнению с группой тестостерона, столбцы представляют среднее значение $\pm$ SEM.

Примеры

Пример 1. (Способ А) 3-(4-Ацетиламинофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

а) 2-Метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)акриламид.

3-Метил-4-нитроанилин (2,0 г, 13 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (DMAC) (6 мл) добавляли по каплям к охлажденному раствору метакрилоилхлорида (2,0 мл, 20,7 ммоль) в атмосфере азота, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 0-5°C. Раствору давали нагреться до комнатной температуры и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в воду (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×40 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ (3×20 мл) и водой (1×50 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Выход неочищенного продукта составил 4,17 г (содержал DMA, теоретический выход 2,9 г), и его использовали без дополнительной очистки.

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

б) (3-Метил-4-нитрофенил)амид 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

м-Хлорпероксибензойную кислоту (6,7 г, 29,9 ммоль) добавляли порциями при 60°C к раствору 2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)акриламида (2,9 г, 13,2 ммоль) и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенола (66 мг) в 1,2-дихлорэтаноле (80 мл). Перемешивание продолжали при 60°C в течение 6 ч и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Осажденную м-хлорбензойную кислоту отфильтровывали и фильтрат экстрагировали 1М раствором Na₂CO₃ (4×60 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Выход составлял 3,05 г.

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

с) 3-(4-Ацетиламинофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

Раствор 4-ацетиламинофенола (2,9 г, 19 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии гидроксида натрия (0,46 г, 19 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в ТГФ (60 мл) и температуру реакционной смеси поддерживали ниже 5°C во время добавления. Смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли раствор (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты (3,05 г, 13 ммоль) в ТГФ (120 мл). Смесь нагревали до 60°C, перемешивали при данной температуре в течение 7 ч и давали охладиться до комнатной температуры. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в смеси вода (150 мл)-этилацетат (150 мл). pH доводили до 2-3 2М раствором HCl и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (4×150 мл). Объединенную органическую фазу промывали 1М раствором Na₂CO₃ (5×100 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Маслянистый остаток кристаллизовали из смеси этилацетат-диэтиловый эфир (10 : 1). Неочищенный продукт перекристаллизовывали из этилацетата. Выход составлял 2,5 г.

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 1,42 (3H, c), 1,99 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,93 (1H, д, J=9,6 Гц), 4,16 (1H, д, J=9,6

Гц), 6,20 (1H, уш.с), 6,84 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,44 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,88 (1H, дд, J=9,0 Гц и 2,3 Гц), 7,93 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0 Гц), 9,76 (1H, с), 10,15 (1H, уш.с).

Пример 2. 3-(4-Ацетиламино-3-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

а) N-(2-Фтор-4-гидроксифенил)ацетамид.

Уксусный ангидрид (1,3 мл, 13,8 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-амино-3-фторфенола (1,0 г, 7,9 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, добавляли воду (2 мл) и перемешивание продолжали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь упаривали досуха в вакууме. Выход неочищенного продукта составлял 1,3 г (100%), и его использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 2,00 (3H, с), 6,50-6,68 (2H, м), 7,39 (1H, м), 9,39 (1H, с), 9,72 (1H, с).

б) 4-(4-Ацетиламино-3-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

Соединение синтезировали способом, описанным в примере 1с. В качестве исходных соединений использовали N-(2-фтор-4-гидроксифенил)ацетамид (0,5 г, 3,0 ммоль) и (3-метил-4-нитрофенил)амид 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты (0,6 г, 2,5 ммоль). Продукт кристаллизовали из смеси этилацетат-диэтиловый эфир (1:1). Выход составлял 0,39 г.

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

Пример 3. (Способ В) (2S)-3-(4-Ацетиламинофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

а) (2R)-1-(2-Метилакрилоил)пирролидин-2-карбоновая кислота D-пролин (5 г, 4 3,4 ммоль) растворяли в 2М растворе NaOH.

(26 мл) и охлаждали на ледяной бане и раствор разбавляли ацетоном (26 мл). Раствор метакрилоил-хлорида (6,3 мл, 65,1 ммоль) в ацетоне (26 мл) и 2М раствор NaOH (34 мл) одновременно добавляли в течение 1 ч к раствору D-пролина. После добавления полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь упаривали при 40°C, экстрагировали диэтиловым эфиром (2×40 мл) и подкисляли до pH 2 концентрированной HCl. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Выход составлял 11,5 г (теоретический выход 8,0 г), и продукт использовали без дополнительной очистки.

б) (3R,8aR)-3-Бромметил-3-метилтетрагидропирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,4-дион.

NBS (16 г, 89,9 ммоль) растворяли в ДМФА (50 мл) и добавляли при комнатной температуре к раствору (2R)-1-(2-метилакрилоил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (11,5 г, содержит 8,0 г соответствующего исходного соединения, 43,4 ммоль) в ДМФА (50 мл). Смесь перемешивали в течение 20 ч и упаривали при 80-90°C. Остаток смешивали с водой (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×80 мл). Объединенные этилацетатные фазы промывали 1М раствором NaHCO₃ (2×50 мл) и водой (1×50 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Выход неочищенного масла составил 9,3 г. Добавляли этилацетат (10 мл) и смесь перемешивали на ледяной бане. Осажденный продукт отфильтровывали и промывали охлажденным этилацетатом. Выход составлял 1,2 г.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 1,58 (3H, с), 1,75-2,10 (3H, м), 2,25 (1H, м), 3,30-3,55 (2H, м), 3,87 (1H, д, J=11,4 Гц), 4,03 (1H, д, J=11,4 Гц), 4,70 (1H, м).

с) (2R)-3-Бром-2-гидрокси-2-метилпропионовая кислота.

(3R,8aR)-3-Бромметил-3-метилтетрагидропирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,4-дион (1,1 г, 4,2 ммоль) растворяли в концентрированной HCl (10 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу упаривали и остаток смешивали с толуолом (5 мл). Кристаллизованный продукт отфильтровывали и промывали толуолом. Выход составлял 0,74 г.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 1,37 (3H, с), 3,54 (1H, д, J=10,2 Гц), 3,64 (1H, д, J=10,2 Гц), 5,35 (1H, уш.с), 12,80 (1H, уш.с).

д) (2R)-3-Бром-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

Тионилхлорид (0,48 мл, 6,6 ммоль) добавляли по каплям к раствору (2R)-3-бром-2-гидрокси-2-метилпропионовой кислоты (1,0 г, 5,5 ммоль) в 10 мл DMA при температуре от -5 до -10°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч и к вышеуказанной смеси добавляли раствор 3-метил-4-нитроанилина (0,83 г, 5,5 ммоль) в 7 мл DMA. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и выливали в воду (250 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (4×50 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Выход желаемого соединения составлял 2,5 г (содержит также DMA), и его использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 1,48 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,58 (1H, д, J=10,4 Гц), 3,82 (1H, д, J=10,4 Гц), 6,34 (1H, уш.с), 7,86 (1H, дд, J=9,0 Гц и 2,2 Гц), 7,91 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,09 (1H, уш.с).

е) (2S)-3-(4-Ацетиламинофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

Раствор 4-ацетамидофенола (0,62 г, 4,1 ммоль) в ТГФ (7 мл) добавляли по каплям к перемешивае-

мой суспензии гидроксида натрия (0,27 г, 6,8 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в ТГФ (6 мл) и во время добавления температуру поддерживали ниже 5°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли раствор (2R)-3-бром-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамида (0,36 г, 2,7 ммоль) в ТГФ (7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем при 60°C в течение 5 ч и давали охладиться до комнатной температуры. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в смеси вода (80 мл) - этилацетат (80 мл). pH доводили до 2-3 2М раствором HCl и фазы разделяли. Органическую фазу промывали 1М раствором Na₂CO₃ (6×30 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Маслянистый остаток кристаллизовали из этилацетата. Выход составлял 0,27 г.

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

Пример 4. (2S)-3-(4-Ацетиламино-3-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

(2S)-3-(4-Ацетиламино-3-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил) пропионамид получали способом В, как описано в примере 3е, исходя из 4-ацетил-3-фторфенола и N-[3-метил-4-(нитрофенил)]-(2R)-3-бром-2-гидрокси-2-метилпропанамида.

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

Пример 5. 4-[2-Гидрокси-2-(3-метил-4-нитрофенилкарбамоил)пропокси]бензамид.

4-[2-Гидрокси-2-(3-метил-4-нитрофенилкарбамоил)пропокси]бензамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-гидроксибензамида и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

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

Пример 6. 3-(3,4-Дихлофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(3,4-Дихлофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 3,4-дихлофенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

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

Пример 7. Этиловый эфир 4-[2-гидрокси-2-(3-метил-4-нитрофенилкарбамоил)пропокси]бензойной кислоты.

Этиловый эфир 4-[2-гидрокси-2-(3-метил-4-нитрофенилкарбамоил)пропокси]бензойной кислоты получали, как описано в примере 1, исходя из этил 4-гидроксибензоата и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,30 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,45 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,07 (1H, д, J=9,7 Гц), 4,26 (2H, кв, J=7,1 Гц), 4,30 (1H, д, J=9,7 Гц), 6,29 (1H, c), 7,01-7,05 (2H, м), 7,86-7,91 (3H, м), 7,94 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,20 (1H, c).

Пример 8. 3-(3-Хлор-4-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(3-Хлор-4-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 3-хлор-4-фторфенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

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

Пример 9. 2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(4-трифторметокси)пропионамид.

2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(4-трифторметокси)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-(трифторметокси)фенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

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

Пример 10. 3-(2,3-Дихлорфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(2,3-Дихлорфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 2,3-дихлорфенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

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

8,03 (1H, д, J=8,9 Гц), 10,14 (1H, с).

Пример 11. 3-(4-Фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(4-Фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из п-фторфенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

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

Пример 12. 2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-п-толилоксипропионамид.

2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-п-толилоксипропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из п-метилфенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

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

Пример 13. 2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-[4-(2,2,2-трифторацетиламино)фенокси]пропионамид.

2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-[4-(2,2,2-трифторацетиламино)фенокси]пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из п-N-трифторацетиламинофенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

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

Пример 14. 2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-феноксипропионамид.

2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-феноксипропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из фенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

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

Пример 15. 2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(4-трифторметилфенокси)пропионамид.

2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(4-трифторметилфенокси)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из п-гидроксибензотрифторида и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат (95:5) в качестве элюента. Кристаллизация из толуола.

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

Пример 16. 3-(4-Ацетилфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(4-Ацетилфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4'-гидроксиацетофенона и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат (95:5) в качестве элюента. Кристаллизация из толуола, т.пл. 153-155°C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,62 (3H, с), 2,57 (3H, с), 2,65 (3H, с), 3,26 (1H, с, -OH), 4,07 (1H, д, ²J_{gem}=9,1 Гц), 4,53 (1H, д, ²J_{gem}=9,1 Гц), 6,96 (2H, д, ³J=8,9 Гц), 7,58 (1H, дд, ³J=8,9 Гц, ⁴J=2,4 Гц), 7,66 (1H, д, ⁴J=2,3 Гц), 7,94 (2H, д, ³J=8,9 Гц), 8,09 (1H, д, ³J=9,0 Гц), 8,95 (1H, уш.с, -NHCO-).

Пример 17. 3-(4-Цианофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(4-Цианофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-цианофенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента. Кристаллизация из толуола.

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

Пример 18. 3-(3-Фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(3-Фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 3-фторфенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента. Кристаллизация из смеси толуол/гептан, т.пл. 83-86°C.

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

$^4J=2,3$ Гц), 7,94 (1H, д, $^4J=2,0$ Гц), 8,04 (1H, д, $^3J=8,9$ Гц), 10,17 (1H, уш.с, -NHCO-).

Пример 19. 3-(2-Фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(2-Фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 2-фторфенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат (90:10) в качестве элюента. Кристаллизация из смеси этилацетат/гептан, т.пл. 94-96°C.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,44 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,07 (1H, д, $^2J_{gem}=9,8$ Гц), 4,27 (1H, д, $^2J_{gem}=9,8$ Гц), 6,27 (1H, уш.с, -OH), 6,93 (1H, м), 7,10 (1H, м), 7,14-7,21 (2H, м), 7,88 (1H, дд, $^3J=9,0$ Гц, $^4J=2,2$ Гц), 7,93 (1H, д, $^4J=2,0$ Гц), 8,04 (1H, д, $^3J=9,0$ Гц), 10,17 (1H, уш.с, -NHCO-).

Пример 20. 2-Гидрокси-3-[4-(2-гидроксиэтил)фенокси]-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

2-Гидрокси-3-[4-(2-гидроксиэтил)фенокси]-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-гидроксифенилового спирта (1,45 экв), гидроксида натрия (2,9 экв) и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты (1 экв). Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента (9:1-4:6).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,63 (2H, т, $^3J=7,1$ Гц), 3,53 (2H, м), 3,94 (1H, д, $^2J_{gem}=9,6$ Гц), 4,17 (1H, д, $^2J_{gem}=9,6$ Гц), 4,56 (1H, т, $^3J=5,2$ Гц, CH_2OH), 6,17 (1H, уш.с, -OH), 6,81 (2H, д, $^3J=8,7$ Гц), 7,09 (2H, д), 7,88 (1H, дд, $^3J=9,0$ Гц, $^4J=2,3$ Гц), 7,93 (1H, д, $^4J=1,9$ Гц), 8,04 (1H, д, $^3J=9,0$ Гц), 10,13 (1H, уш.с, -NHCO-).

Пример 21. 3-(2,6-Дихлорфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(2,6-Дихлорфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 2,6-дихлорфенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,47 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,12 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 4,18 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 6,14 (1H, с), 7,12-7,18 (1H, м), 7,43-7,46 (2H, м), 7,86-7,90 (2H, м), 8,02-8,05 (1H, м), 10,11 (1H, с).

Пример 22. 3-(4-Бром-2-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(4-Бром-2-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-бром-2-фторфенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,08 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 4,28 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 6,26 (1H, с), 7,15-7,22 (1H, м), 7,29-7,33 (1H, м), 7,46-7,50 (1H, м), 7,86 (1H, дд, $J=8,9$ Гц, $J=2,3$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 8,03 (1H, $J=6,9$ Гц), 10,13 (1H, с).

Пример 23. 3-(4-Хлорфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(4-Хлорфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из п-хлорфенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,98 (1H, д, $J=9,7$ Гц), 4,22 (1H, д, $J=9,7$ Гц), 6,23 (1H, с), 6,93-7,00 (2H, м), 7,28-7,32 (2H, м), 7,88 (1H, дд, $J=9,0$ Гц, $J=2,2$ Гц), 7,93 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 10,51 (1H, с).

Пример 24. 3-(4-Бромфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(4-Бромфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из п-бромфенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,97 (1H, д, $J=9,7$ Гц), 4,21 (1H, д, $J=9,7$ Гц), 6,23 (1H, с), 6,88-6,93 (2H, м), 7,39-7,44 (2H, м), 7,88 (1H, дд, $J=9,0$ Гц, $J=2,2$ Гц), 7,93 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 10,15 (1H, с).

Пример 25. 2-Гидрокси-3-(4-метоксифенокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

2-Гидрокси-3-(4-метоксифенокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из п-метоксифенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,42 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,68 (3H, с), 3,91 (1H, д, $J=9,5$ Гц), 4,15 (1H, д, $J=9,5$ Гц), 6,17 (1H, с), 6,80-6,87 (4H, м), 7,88 (1H, дд, $J=9,0$ Гц, $J=2,2$ Гц), 7,93 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 10,13 (1H, с).

Пример 26. 3-(Бензо[1,3]диоксол-5-илокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(Бензо[1,3]диоксол-5-илокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 3,4-метилendioксифенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,41 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,90 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 4,15 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 5,94 (2H, с), 6,18 (1H, с), 6,35 (1H, дд, $J=8,5$ Гц, $J=2,5$ Гц), 6,59 (1H, д, $J=2,5$ Гц), 6,78 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,88 (1H, дд, $J=9,0$ Гц, $J=2,2$ Гц), 7,93 (1H, д, $J=1,6$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 10,13 (1H, с).

Пример 27. 3-(3,4-Диметоксифенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид. 3-(3,4-Диметоксифенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 3,4-диметоксифенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,67 (3H, c), 3,70 (3H, c), 3,91 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 4,17 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 6,17 (1H, c), 6,42 (1H, дд, $J=8,8$ Гц, $J=2,8$ Гц), 6,52 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,82 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,89 (1H, дд, $J=9,0$ Гц, $J=2,2$ Гц), 7,94 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 10,13 (1H, c).

Пример 28. 3-(3,4-Дифторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(3,4-Дифторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 3,4-дифторфенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,97 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 4,23 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 6,24 (1H, c), 6,72-6,79 (1H, м), 7,02-7,10 (1H, м), 7,20-7,33 (1H, м), 7,88 (1H, дд, $J=9,0$ Гц, $J=2,2$ Гц), 7,93 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 10,15 (1H, c).

Пример 29. 3-(2,4-Дихлор-3,5-диметилфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(2,4-Дихлор-3,5-диметилфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 2,4-дихлор-3,5-диметилфенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,46 (3H, c), 2,31 (3H, c), 2,36 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,41 (1H, д, $J=9,7$ Гц), 4,21 (1H, д, $J=9,7$ Гц), 6,25 (1H, c), 7,87 (1H, дд, $J=9,0$ Гц, $J=2,3$ Гц), 7,91 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 10,12 (1H, c).

Пример 30. 3-(6-Бромнафталин-2-илокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(6-Бромнафталин-2-илокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 6-бром-2-нафтола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,49 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,11 (1H, д, $J=9,7$ Гц), 4,35 (1H, д, $J=9,7$ Гц), 6,29 (1H, c), 7,18 (1H, дд, $J=9,0$ Гц, $J=2,5$ Гц), 7,41 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,57 (1H, дд, $J=8,7$ Гц, $J=2,0$ Гц), 7,77 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 7,80 (1H, д, $J=9,3$ Гц), 7,90 (1H, дд, $J=9,0$ Гц, $J=2,2$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 8,05 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 10,21 (1H, c).

Пример 31. 3-(4-Ацетиламино-3-трифторметилфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

а) 4-Амино-3-трифторметилфенол 4-Нитро-3-трифторметилфенол (0,414 г; 2,0 ммоль) растворяли в 25 мл ледяной уксусной кислоты и добавляли небольшими порциями в течение 10 мин цинковую пыль (2,62 г; 40 ммоль), давая температуре подняться до $+40^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали в течение 10 мин и фильтровали. Пыль промывали 3x10 мл ледяной уксусной кислотой и фильтрат упаривали досуха с получением 0,212 г 4-амино-3-трифторметилфенола.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 4,86 (2H, c), 6,72 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 6,74 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 6,78 (1H, дд, $J=8,7$ Гц, $J=2,7$ Гц), 8,91 (1H, c).

б) N-(4-Гидрокси-2-трифторметилфенил)ацетамид.

4-Амино-3-трифторметилфенол (0,212 г; 1,2 ммоль) растворяли в 10 мл ледяной уксусной кислоты в атмосфере азота и добавляли уксусный ангидрид (0,3 мл; 3,0 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 1 ч при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли воду (0,5 мл) и затем упаривали досуха. Добавляли толуол (50 мл) и упаривание повторяли с получением количественного выхода чистого N-(4-гидрокси-2-трифторметилфенил)ацетамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,99 (3H, c), 7,01 (1H, дд, $J=3,6$ Гц, $J=2,6$ Гц), 7,02 (1H, д, $J=2,5$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 9,33 (1H, c), 10,08 (1H, уш.с).

с) 3-(4-Ацетиламино-3-трифторметилфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(4-Ацетиламино-3-трифторметилфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из N-(4-гидрокси-2-трифторметилфенил)ацетамида и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,46 (3H, c), 2,00 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,07 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 4,32 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 6,27 (1H, c), 7,19 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 7,22 (1H, дд, $J=9,0$ Гц, $J=2,5$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,88 (1H, дд, $J=9,0$ Гц, $J=2,3$ Гц), 7,93 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 9,43 (1H, c), 10,17 (1H, c).

Пример 32. 2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(3,4,5-трифторфенокси)пропионамид.

2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(3,4,5-трифторфенокси)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 3,4,5-трифторфенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,42 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,98 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 4,26 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 6,27 (1H, c), 6,92-7,02 (2H, м), 7,88 (1H, дд, $J=9,0$ Гц, $J=2,2$ Гц), 7,92 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=9,0$ Гц).

Гц), 10,14 (1H, с).

Пример 33. 2-Гидрокси-3-(1H-индол-5-илокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

2-Гидрокси-3-(1H-индол-5-илокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-гидроксииндола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамид.

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

Пример 34. 2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(4-метилсульфанилфеноксипропионамид.

2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(4-метилсульфанилфеноксипропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-(метилтио)фенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамид.

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

Пример 35. 3-(3-Фтор-4-нитрофеноксипропионамид.

3-(3-Фтор-4-нитрофеноксипропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 3-фтор-4-нитрофенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

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

Пример 36. 3-[4-(4-Хлорбензоил)феноксипропионамид.

3-[4-(4-Хлорбензоил)феноксипропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-хлор-4'-гидроксибензофенона и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента. Кристаллизация из изопропанола.

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

Пример 37. 3-(3-Хлорфеноксипропионамид.

3-(3-Хлорфеноксипропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 3-хлорфенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента (10:90-40:90). Кристаллизация из толуола, т.пл. 104-107°C.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,00 (1H, д, ²J_{gem}=9,8 Гц), 4,26 (1H, д, ²J_{gem}=9,8 Гц), 6,25 (1H, уш.с, -OH), 6,88-6,91 (1H, м), 6,97-7,00 (1H, м), 7,02 (1H, т, ⁴J=2,1 Гц), 7,28 (1H, т, ⁵J=8,2 Гц), 7,89 (1H, дд, ³J=9,0 Гц, ⁴J=2,3 Гц), 7,94 (1H, д, ⁴J=2,2 Гц), 8,04 (1H, д, ³J=9,0 Гц), 10,17 (1H, уш.с, -NHCO-).

Пример 38. 2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-пентафторфен-илоксипропионамид.

2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-пентафторфен-илоксипропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из пентафторфенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамид.

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

Пример 39. (2S)-3-(4-Фторфеноксипропионамид.

(2S)-3-(4-Фторфеноксипропионамид получали, как описано в примере 3, исходя из п-фторфенола и (2R)-3-бром-2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,95 (1H, д, J=9,6 Гц), 4,20 (1H, д, J=9,6 Гц), 6,21 (1H, с), 6,90-6,97 (2H, м), 7,06-7,12 (2H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0 Гц, J=2,3 Гц), 7,93 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,15 (1H, с).

Пример 40. N-(4-Циано-3-метилфенил)-3-(4-фторфеноксипропионамид.

а) 4-Амино-2-метилбензонитрил.

3-Метил-4-нитробензонитрил (1,0 г, 6 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (15 мл). Добавляли воду (3,75 мл) и смесь нагревали при температуре в пределах 90-95°C. В течение 1,5 ч добавляли желез-

ный порошок (2,5 г) и полученную смесь нагревали в течение 1 ч. Добавляли еще одну порцию воды (3,75 мл) и нагревание продолжали еще в течение 2 ч. Раствору давали охладиться до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×40 мл). Органическую фазу промывали 5% раствором NaHCO_3 (1×50 мл) и водой (1×50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (DMSO-d_6): 2,28 (3H, c), 6,04 (2H, уш.с), 6,44 (1H, м), 6,48 (1H, м), 7,31 (1H, м).

b) N-(4-Циано-3-метилфенил)-2-метилакриламид.

N-(4-Циано-3-метилфенил)-2-метилакриламид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-амино-2-метилбензонитрила и метакрилоилхлорида.

^1H ЯМР (DMSO-d_6): 1,96 (3H, c), 2,45 (3H, c), 5,60 (1H, м), 5,85 (1H, м), 7,70 (2H, м), 7,81 (1H, м), 10,12 (1H, c).

c) (4-Циано-3-метилфенил)амид 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

(4-Циано-3-метилфенил)амид 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты получали, как описано в примере 1, исходя из N-(4-циано-3-метилфенил)-2-метилакриламида.

^1H ЯМР (DMSO-d_6): 1,54 (3H, c), 2,43 (3H, c), 2,99 (1H, д, $J=5,1$ Гц), 3,04 (1H, д, $J=5,1$ Гц), 7,70 (2H, м), 7,89 (1H, м), 9,77 (1H, c).

d) N-(4-Циано-3-метилфенил)-3-(4-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метилпропионамид.

N-(4-Циано-3-метилфенил)-3-(4-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метилпропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-фторфенола и (4-циано-3-метилфенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (DMSO-d_6): 1,42 (3H, c), 2,44 (3H, c), 3,94 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 4,18 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 6,18 (1H, уш.с), 6,93 (2H, м), 7,08 (2H, м), 7,69 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,78 (1H, дд, $J=9,0$ Гц и 2,1 Гц), 7,93 (1H, д, $J=2,1$ Гц), 10,02 (1H, c).

Пример 41. 3-(4-Ацетиламино-3-фторфенокси)-N-(4-циано-3-метилфенил)-2-гидрокси-2-метилпропионамид.

3-(4-Ацетиламино-3-фторфенокси)-N-(4-циано-3-метилфенил)-2-гидрокси-2-метилпропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из N-(2-фтор-4-гидроксифенил)ацетамида и (4-циано-3-метилфенил) амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (DMSO-d_6): 1,41 (3H, c), 2,02 (3H, c), 2,44 (3H, c), 3,95 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 4,26 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 6,21 (1H, уш.с), 6,72 (1H, м), 6,86 (1H, м), 7,56 (1H, м), 7,69 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,78 (1H, дд, $J=9,0$ Гц и 2,2 Гц), 7,93 (1H, д, $J=2,2$ Гц), 9,51 (1H, c), 9,99 (1H, уш.с).

Пример 42. 3-(4-Циано-3-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(4-Циано-3-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 2-фтор-4-гидроксибензонитрила и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (DMSO-d_6): 1,46 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,11 (1H, д, $J=10,1$ Гц), 4,371 (1H, д, $J=10,1$ Гц), 6,33 (1H, уш.с), 6,96 (1H, м), 7,18 (1H, м), 7,80 (1H, м), 7,88 (1H, дд, $J=9,0$ Гц и 2,1 Гц), 7,91 (1H, д, $J=2,1$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 10,21 (1H, c).

Пример 43. (2S)-3-(4-Циано-3-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

(2S)-3-(4-Циано-3-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 3, исходя из 2-фтор-4-гидроксибензонитрила и (2R)-3-бром-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамида по следующей методике. Раствор 2-фтор-4-гидроксибензонитрила (0,2 г, 1,4 ммоль), (2R)-3-бром-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамида (0,37 г, 1,2 ммоль), K_2CO_3 (0,34 г, 2,5 ммоль) и бензилтриэтиламмонийхлорида (0,028 г, 0,1 ммоль) в метилэтилкетоне (40 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл) и фазы разделяли. Органическую фазу промывали 1М раствором Na_2CO_3 (4×20 мл) и водой (1×20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (элюент CH_2Cl_2).

^1H ЯМР (DMSO-d_6): 1,46 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,11 (1H, д, $J=10,1$ Гц), 4,371 (1H, д, $J=10,1$ Гц), 6,33 (1H, уш.с), 6,96 (1H, м), 7,18 (1H, м), 7,80 (1H, м), 7,88 (1H, дд, $J=9,0$ Гц и 2,1 Гц), 7,91 (1H, д, $J=2,1$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 10,21 (1H, c).

Пример 44. 3-(4-Хлор-3-нитрофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(4-Хлор-3-нитрофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-хлор-3-нитрофенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-0,2% метанол).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,45 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,10 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 4,36 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 6,28 (1H, c), 7,28 (1H, дд, $J=9,0$ Гц, $J=3,0$ Гц), 7,62 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 7,88 (1H, дд,

$J=9,0$ Гц, $J=2,3$ Гц), 7,92 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 10,15 (1H, с).

Пример 45. 3-(4-Фтор-3-трифторметилфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(4-Фтор-3-трифторметилфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-фтор-3-(трифторметил)фенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-1% метанол).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 1,44 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,06 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 4,32 (1H, д, $J=9,9$ Гц), 6,23 (1H, с), 7,24-7,31 (2H, м), 7,38-7,43 (1H, м), 7,87 (1H, дд, $J=9,0$ Гц, $J=2,1$ Гц), 7,91 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 10,14 (1H, с).

Пример 46. 2-Гидрокси-3-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

2-Гидрокси-3-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-метоксиэтилфенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-1% метанол).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,71 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 3,21 (3H, с), 3,45 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 3,94 (1H, д, $J=9,5$ Гц), 4,17 (1H, д, $J=9,5$ Гц), 6,20 (1H, с), 6,82 (2H, д, $J=7,8$ Гц), 7,10 (2H, д, $J=8,0$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,94 (1H, с), 8,03 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 10,16 (1H, с).

Пример 47. 3-(4-Фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(2-метил-3-нитрофенил)пропионамид.

а) 2-Метил-N-(2-метил-3-нитрофенил)акриламид.

2-Метил-N-(2-метил-3-нитрофенил)акриламид получали, как описано в примере 1а, исходя из 2-метил-3-нитроанилина и метакрилоилхлорида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 1,97 (3H, с), 2,23 (3H, с), 5,56 (1H, с), 5,90 (1H, с), 7,40-7,46 (1H, м), 7,57-7,60 (1H, м), 7,74-7,77 (1H, м), 9,71 (1H, с).

б) (2-Метил-3-нитрофенил)амид 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

(2-Метил-3-нитрофенил)амид 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты получали, как описано в примере 1b, исходя из 2-метил-N-(2-метил-3-нитрофенил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 1,54 (3H, с), 2,19 (3H, с), 2,99 (1H, д, $J=5,1$ Гц), 3,09 (1H, д, $J=5,1$ Гц), 7,40-7,45 (1H, м), 7,57-7,60 (1H, м), 7,74-7,77 (1H, м), 9,47 (1H, с).

с) 3-(4-Фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(2-метил-3-нитрофенил)пропионамид.

3-(4-Фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(2-метил-3-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 4-фторфенола и (2-метил-3-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-1% метанол).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 1,44 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,96 (1H, д, $J=9,5$ Гц), 4,17 (1H, д, $J=9,5$ Гц), 6,14 (1H, с), 6,93-6,97 (2H, м), 7,08-7,13 (2H, м), 7,41-7,45 (1H, м), 7,66-7,68 (1H, м), 7,72-7,75 (1H, м), 9,72 (1H, с).

Пример 48. 3-(3-Хлор-4-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(2-метил-3-нитрофенил)пропионамид.

3-(3-Хлор-4-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(2-метил-3-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 3-хлор-4-фторфенола и (2-метил-3-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-1% метанол).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 1,44 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,99 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 4,23 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 6,15 (1H, с), 6,92-6,97 (1H, м), 7,17-7,20 (1H, м), 7,29-7,35 (1H, м), 7,41-7,46 (1H, м), 7,66-7,69 (1H, м), 7,72-7,75 (1H, м), 9,72 (1H, с).

Пример 49. 2-Гидрокси-3-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-2-метил-N-(2-метил-3-нитрофенил)пропионамид.

2-Гидрокси-3-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-2-метил-N-(2-метил-3-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-метоксиэтилфенола и (2-метил-3-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-2% метанол).

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

Пример 50. Этиловый эфир {2-фтор-4-[2-гидрокси-2-(3-метил-4-нитрофенилкарбамоил)пропокси]фенил}карбаминовой кислоты.

а) Этиловый эфир (2-фтор-4-гидроксифенил)карбаминовой кислоты.

Этилхлорформиат (0,37 мл, 3,9 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-амино-3-фторфенола (0,5 г, 3,9 ммоль) в 2 мл 10% раствора NaOH. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин. После охлаждения раствор подкисляли хлористоводородной кислотой с получением продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,20 (3H, т, J=7,0 Гц), 4,06 (2H, кв, J=7,0 Гц), 6,53-6,59 (2H, м), 7,16-7,21 (1H, м), 8,79 (1H, с), 9,72 (1H, с).

б) Этиловый эфир {2-фтор-4-[2-гидрокси-2-(3-метил-4-нитрофенилкарбамоил)пропокси]фенил} карбаминовой кислоты.

Этиловый эфир {2-фтор-4-[2-гидрокси-2-(3-метил-4-нитрофенилкарбамоил)пропокси]фенил} карбаминовой кислоты получали, как описано в примере 1, исходя из этилового эфира (2-фтор-4-гидроксифенил)карбаминовой кислоты и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-1,8% метанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,20 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,97 (1H, д, J=9,7 Гц), 4,07 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,22 (1H, д, J=9,7 Гц), 6,21 (1H, с), 6,71-6,73 (1H, м), 6,83-6,87 (1H, м), 7,31-7,35 (1H, м), 7,86-8,05 (3H, м), 8,95 (1H, с), 10,12 (1H, с).

Пример 51. 3-(4-Циано-3-фторфенокси)-2-гидрокси-N-(3-гидроксиметил-4-нитрофенил)-2-метилпропионамид.

а) (5-Амино-2-нитрофенил)метанол.

К раствору 5-амино-2-нитробензойной кислоты (3,0 г, 16,4 ммоль) в 40 мл тетрагидрофурана добавляли 50 мл комплекса боран-тетрагидрофуран (1,0М раствор в ТГФ). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Обычная обработка давала продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 4,79 (2H, д, J=5,4 Гц), 5,37 (1H, т, J=5,4 Гц), 6,48 (1H, дд, J=9,0 Гц, J=2,5 Гц), 6,68 (2H, с), 6,99 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,94 (1H, д, J=9,0 Гц).

б) N-(3-Гидроксиметил-4-нитрофенил)-2-метилакриламид.

N-(3-Гидроксиметил-4-нитрофенил)-2-метилакриламид получали, как описано в примере 1а, исходя из (5-амино-2-нитрофенил)метанола и метакрилоилхлорида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,97 (3H, с), 4,85 (2H, д, J=5,2 Гц), 5,56 (1H, т, J=5,2 Гц), 5,61 (1H, с), 5,90 (1H, с), 7,93 (1H, дд, J=9,0 Гц, J=2,1 Гц), 8,11 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,20 (1H, д, J=2,1 Гц), 10,32 (1H, с).

с) (3-Гидроксиметил-4-нитрофенил)амид 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

(3-Гидроксиметил-4-нитрофенил)амид 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты получали, как описано в примере 1б, исходя из N-(3-гидроксиметил-4-нитрофенил)-2-метилакриламида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,55 (3H, с), 2,98 (1H, д, J=5,1 Гц), 3,07 (1H, д, J=5,1 Гц), 4,82 (2H, д, J=5,3 Гц), 5,53 (1H, т, J=5,3 Гц), 7,84 (1H, дд, J=8,9 Гц, J=2,4 Гц), 8,08 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,24 (1H, д, J=2,4 Гц), 9,99 (1H, с).

д) 3-(4-Циано-3-фторфенокси)-2-гидрокси-N-(3-гидроксиметил-4-нитрофенил)-2-метилпропионамид.

3-(4-Циано-3-фторфенокси)-2-гидрокси-N-(3-гидроксиметил-4-нитрофенил)-2-метилпропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 2-фтор-4-гидроксибензонитрила и (3-гидроксиметил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-6,6% метанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,45 (3H, с), 4,13 (1H, д, J=10,0 Гц), 4,38 (1H, д, J=10,0 Гц), 4,83 (2H, д, J=5,4 Гц), 5,51 (1H, т, J=5,4 Гц), 6,25 (1H, с), 6,94-6,98 (1H, м), 7,16-7,20 (1H, м), 7,77-7,82 (1H, м), 7,88 (1H, дд, J=9,0 Гц, J=2,4 Гц), 8,09 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,34 (1H, д, J=2,4 Гц), 10,24 (1H, с).

Пример 52. 3-(4-Фторфениламино)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

Смесь (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты (0,2 г, 0,85 ммоль), 4-фторанилина (0,18 г, 1,7 ммоль) и перхлората натрия (0,21 г, 1,7 ммоль) в 2 мл ацетонитрила кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. После обработки реакционной смеси неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-1% метанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,41 (3H, с), 2,51 (3H, с), 3,10 (1H, дд, J=12,7 Гц, J=4,6 Гц), 3,41 (1H, дд, J=12,7 Гц, J=7,7 Гц), 5,26 (1H, м), 6,02 (1H, с), 6,62-6,66 (2H, м), 6,84-6,89 (2H, м), 7,79-7,83 (2H, м), 8,02 (1H, д, J=8,9 Гц), 9,99 (1H, с).

Пример 53. 2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(4-трифторметилфениламино)пропионамид.

2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(4-трифторметилфениламино)пропионамид получали, как описано в примере 52, исходя из 4-(трифторметил)анилина и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-1,5% метанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,42 (3H, с), 2,51 (3H, с), 3,23 (1H, дд, J=13,3 Гц, J=5,0 Гц), 3,51 (1H, дд, J=13,3 Гц, J=7,0 Гц), 6,06 (1H, с), 6,18 (1H, м), 6,77 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,79-7,83 (2H, м), 8,01 (1H, д, J=8,9 Гц), 10,02 (1H, с).

Пример 54. 2-Гидрокси-3-(4-метокси-3-трифторметилфениламино)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

2-Гидрокси-3-(4-метокси-3-трифторметилфениламино)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 52, исходя из 3-амино-6-метоксибензотрифторида и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-

хроматографией (смесь дихлорметан-1,5% метанол).

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

Пример 55. 3-(4-Цианофениламино)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(4-Цианофениламино)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 52, исходя из 4-аминобензонитрила и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-5% метанол).

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

Пример 56. 3-(3-Хлор-4-цианофениламино)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(3-Хлор-4-цианофениламино)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 52, исходя из 4-амино-2-хлорбензонитрила и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-3% метанол).

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

Пример 57. 2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(пиридин-3-илоксо)пропионамид.

2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(пиридин-3-илоксо)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 3-гидроксипиридина и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-9% метанол).

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

Пример 58. 2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(пиридин-4-илоксо)пропионамид.

2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(пиридин-4-илоксо)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-гидроксипиридина и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-7% метанол).

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

Пример 59. 2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(пиридин-2-илоксо)пропионамид.

2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(пиридин-2-илоксо)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 2-гидроксипиридина и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-2% метанол).

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

Пример 60. 3-(2-Хлорпиридин-3-илоксо)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(2-Хлорпиридин-3-илоксо)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 2-хлор-3-гидроксипиридина и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-2% метанол).

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

Пример 61. N-(4-Фтор-3-метилфенил)-3-(4-фторфеноксо)-2-гидрокси-2-метилпропионамид.

a) N-(4-Фтор-3-метилфенил)-2-метилакриламид.

N-(4-Фтор-3-метилфенил)-2-метилакриламид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-фтор-3-метиланилина и метакрилоилхлорида.

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

b) (4-Фтор-3-метилфенил)амид 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

(4-Фтор-3-метилфенил)амид 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты получали, как описано в примере 1b, исходя из N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метилакриламида.

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

с) N-(4-Фтор-3-метилфенил)-3-(4-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метилпропионамид.

N-(4-Фтор-3-метилфенил)-3-(4-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метилпропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 4-фторфенола и (4-фтор-3-метилфенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-1,4% метанол).

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

Пример 62. 3-(4-Ацетиламинофенокси)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-гидрокси-2-метилпропионамид.

3-(4-Ацетиламинофенокси)-N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-гидрокси-2-метилпропионамид получали, как описано в примере 61, исходя из 4-ацетидафенола и (4-фтор-3-метилфенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

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

Пример 63. 3-(3-Хлор-4-цианофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(3-Хлор-4-цианофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 2-хлор-4-гидроксibenзонитрила и (2-метил-3-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-1,2% метанол).

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

Пример 64. 3-(4-Циано-3-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(2-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

а) 2-Метил-N-(2-метил-4-нитрофенил)акриламид.

2-Метил-N-(2-метил-4-нитрофенил)акриламид получали, как описано в примере 1, исходя из 2-метил-4-нитроанилина и метакрилоилхлорида.

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

б) (2-Метил-4-нитрофенил)амид 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

(2-Метил-4-нитрофенил)амид 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты получали, как описано в примере 1b, исходя из 2-метил-N-(2-метил-4-нитрофенил)акриламида.

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

с) 3-(4-Циано-3-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(2-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(4-Циано-3-фторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(2-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 2-фтор-4-гидроксibenзонитрила и (2-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-1,3% метанол).

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

Пример 65. 3-(3-Хлор-4-цианофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(2-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(3-Хлор-4-цианофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(2-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 64с, исходя из 2-хлор-4-гидроксibenзонитрила и (2-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь дихлорметан-1,3% метанол).

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

Пример 66. 3-(4-Циано-3-фторфенокси)-N-(3-формил-4-нитрофенил)-2-гидрокси-2-метилпропионамид.

3-(4-Циано-3-фторфенокси)-2-гидрокси-N-(3-гидроксиметил-4-нитрофенил)-2-метилпропионамид (0,2 г, 0,51 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли оксид марганца (IV) (0,4 г, 4,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Твердый окислитель удаляли фильтрованием и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (смесь ди-

хлорметан-3% метанол).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,45 (3H, c), 4,13 (1H, д, $J=10,0$ Гц), 4,38 (1H, д, $J=10,0$ Гц), 6,32 (1H, c), 6,94-6,97 (1H, м), 7,16-7,20 (1H, м), 7,77-7,82 (1H, м), 8,18-8,24 (2H, м), 8,36 (1H, д, $J=2,1$ Гц), 10,28 (1H, c), 10,55 (1H, c).

Пример 67. 3-[4-(2-Диметиламиноэтоксифенокси)]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

а) [2-(4-Бензилоксифенокси)этил]диметиламин.

4-(Бензилокси)фенол (2,89 г, 0,01443 моль) в диметилформамиде (15 мл) и гидрохлорид 2-(диметиламино)этилхлорида (2,32 г, 0,01611 моль) одновременно добавляли небольшими порциями к 55-65% дисперсии гидрида натрия в минеральном масле (0,033 моль) в диметилформамиде (5 мл) при 0°C . Затем смеси давали нагреться до 90°C и перемешивание продолжали в течение 1,5 ч. Охлажденную смесь выливали в воду. Полученную смесь экстрагировали толуолом. Объединенные экстракты промывали 2,5М раствором NaOH и водой и сушили над Na_2SO_4 . Толуол выпаривали и полученный продукт использовали, как таковой, на следующей стадии.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): 2,20 (6H, c), 2,58 (2H, т, $^3J=5,9$ Гц), 3,96 (2H, т, $^3J=5,9$ Гц), 5,03 (2H, c), 6,85 (2H, д, $^3J=9,3$ Гц), 6,92 (2H, д, $^3J=9,3$ Гц), 7,30-7,44 (5H, м).

б) 4-(2-Диметиламиноэтоксифенол).

Перемешиваемый раствор [2-(4-бензилоксифенокси)этил]диметиламина (3,36 г, 0,01238 моль) в смеси 6М HCl (67 мл)-этанол (33,5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 6,5 ч. Затем этанол выпаривали и pH доводили до 8 2,5М раствором NaOH. Продукт экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Удаление растворителя при пониженном давлении давало неочищенный продукт, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси гептан/этилацетат (9:1-6:4) в качестве градиентного элюента.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): 2,20 (6H, c), 2,57 (2H, т, $^3J=5,9$ Гц), 3,92 (2H, т, $^3J=5,9$ Гц), 6,65 (2H, д, $^3J=9,1$ Гц), 6,74 (2H, д, $^3J=9,0$ Гц), 8,85 (1H, c, -OH).

с) 3-[4-(2-Диметиламиноэтоксифенокси)]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-[4-(2-Диметиламиноэтоксифенокси)]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 4-(2-диметиламиноэтоксифенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Продукт экстрагировали при pH 8. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси дихлорметан-метанол в качестве градиентного элюента (метанол 0-20%). Кристаллизация из толуола.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,42 (3H, c), 2,19 (6H, c), 2,53 (3H, c), 2,57 (2H, т, $^3J=5,8$ Гц), 3,90 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,6$ Гц), 3,95 (2H, т, $^3J=5,9$ Гц), 4,14 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,5$ Гц), 6,18 (1H, c, -OH), 6,83 (4H, c), 7,88 (1H, дд, $^3J=9,0$ Гц, $^4J=2,3$ Гц), 7,93 (1H, д, $^4J=1,8$ Гц), 8,04 (1H, д, $^3J=9,0$ Гц), 10,14 (1H, c, -NHCO-).

Пример 68. 3-(4-Цианометилфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(4-Цианометилфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 4-гидроксибензилцианида и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента (9:1-7:3) Кристаллизация из толуола, т.пл. $143-145^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,92 (2H, c), 3,98 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,7$ Гц), 4,21 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,1$ Гц), 6,17 (1H, уш.с, -OH), 6,94 (2H, д, $^3J=8,7$ Гц), 7,23 (2H, д, $^3J=8,7$ Гц), 7,87 (1H, дд, $^3J=9,0$ Гц, $^4J=2,2$ Гц), 7,92 (1H, c), 8,03 (1H, д, $^3J=8,9$ Гц), 10,09 (1H, уш.с, -NHCO-).

Пример 69. 3-[4-(2-Хлорэтил)фенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-[4-(2-Хлорэтил)фенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 4-(2-хлорэтил)фенола (A.C. Spivey et al. J. Org. Chem. 65 (2000) 5253; P.G. Baraldi et al. J. Med. Chem. 45 (2002) 115) и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали дважды флэш-хроматографией с использованием сначала смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента (9:1-8:2) и затем только дихлорметана.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,43 (3H, c), 2,53 (3H, c), 2,93 (2H, т, $^3J=7,1$ Гц), 3,77 (2H, т, $^3J=1,1$ Гц), 3,95 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,6$ Гц), 4,19 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,6$ Гц), около 6,2 (1H, уш.с, -OH), 6,85 (2H, д, $^3J=8,6$ Гц), 7,16 (2H, д, $^3J=8,7$ Гц), 7,89 (1H, дд, $^3J=9,0$ Гц, $^4J=2,3$ Гц), 7,94 (1H, д, $^4J=2,2$ Гц), 8,04 (1H, д, $^3J=9,0$ Гц), около 10,2 (1H, уш.с, -NHCO-).

Пример 70. 2-Гидрокси-3-(4-гидроксиметилфенокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

2-Гидрокси-3-(4-гидроксиметилфенокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 4-гидроксибензилового спирта и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента (95:5-25:75).

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

Пример 71. 2-Гидрокси-3-(4-гидроксифенокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

2-Гидрокси-3-(4-гидроксифенокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из гидрохинона и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента (9:1-6:4).

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

Пример 72. 3-(3-Цианофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(3-Цианофенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 3-цианофенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента. Кристаллизация из толуола, т.пл. 107-110°C.

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

Пример 73. 3-(3-Фтор-5-трифторметилфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(3-Фтор-5-трифторметилфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 3-фтор-5-(трифторметил) фенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента. Кристаллизация из смеси толуол/гептан.

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

Пример 74. 3-(3,5-Дифторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(3,5-Дифторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 3,5-дифторфенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента (95:5-70:30). Кристаллизация из толуола, т.пл. 104-106°C.

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

Пример 75. 3-(2,3-Дифторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(2,3-Дифторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 2,3-дифторфенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали дважды флэш-хроматографией с использованием сначала смеси гептан/этилацетат (8:2) и затем дихлорметана в качестве элюента. Растирание в гептане, т.пл. 68-73°C.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 1,44 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,11 (1H, д, ²J_{gem}=9,9 Гц), 4,31 (1H, д, ²J_{gem}=9,8 Гц), 6,28 (1H, c, -OH), 6,93-7,14 (3H, м), 7,86 (1H, дд, ³J=8,9 Гц, ⁴J=2,3 Гц), 7,91 (1H, д, ⁴J=2,1 Гц), 8,03 (1H, д, ³J=8,9 Гц), 10,15 (1H, c, -NHCO-).

Пример 76. 3-(2,6-Дифторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(2,6-Дифторфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 2,6-дифторфенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента (9:1-7:3).

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

Пример 77. 2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(3-трифторметилфенокси)пропионамид.

2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(3-трифторметилфенокси)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 3-гидроксибензотрифторида и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-

метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента (9:1-5:5). Кристаллизация из смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ /гептан, т.пл. 84-87°C.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 1,45 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,07 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,8$ Гц), 4,33 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,8$ Гц), 6,25 (1H, уш.с, -OH), 7,23 (1H, с), 7,24 (1H, д, $^3J=6,7$ Гц), 7,28 (1H, д, $^3J=7,7$ Гц), 7,50 (1H, т, $^3J=8,3$ Гц), 7,88 (1H, дд, $^3J=8,9$ Гц, $^4J=2,3$ Гц), 7,92 (1H, д, $^4J=2,0$ Гц), 8,03 (1H, д, $^3J=9,0$ Гц), 10,15 (1H, уш.с, -NHCO-).

Пример 78. 3-(3,5-Дихлорфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-(3,5-Дихлорфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 3,5-дихлорфенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве элюента (9:1). Кристаллизация из толуола, т.пл. 141-143°C.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 1,42 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,05 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=10,1$ Гц), 4,31 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=10,1$ Гц), около 6,2 (1H, уш.с, -OH), 7,04 (2H, искаженный д, $^4J=1,9$ Гц), 7,13 (1H, искаженный т, $^4J=1,7$ Гц), 7,87 (1H, д, $^3J=8,9$ Гц), 7,92 (1H, с), 8,04 (1H, д, $^3J=8,90$ Гц), около 10,1 (1H, уш.с, -NHCO-).

Пример 79. 3-[4-(3-Хлорпропил)фенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

а) 4-(3-Хлорпропил)фенол.

3-(4-Гидроксифенил)-1-пропанол (0,97 г, 0,006374 моль) и концентрированную HCl (20 мл) нагревали при 100°C в течение 14 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали водой, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очистка флэш-хроматографией (смесь гептан/этилацетат 9:1) давала чистый продукт (0,98 г, 90%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 1,95 (2H, квинтет, $^3J=7,0$ Гц), 2,59 (2H, т, $^3J=7,5$ Гц), 3,58 (2H, т, $^3J=6,5$ Гц), 6,67 (2H, д, $^3J=8,2$ Гц), 6,99 (2H, д, $^3J=8,2$ Гц), 9,15 (1H, с, -OH).

б) 3-[4-(3-Хлорпропил)фенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-[4-(3-Хлорпропил)фенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 4-(3-хлорпропил)фенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Очистка дважды флэш-хроматографией (сначала только дихлорметан и затем смесь гептан/этилацетат 9:1 в качестве элюента) давала чистый продукт, т.пл. 110-112°C.

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

Пример 80. 3-[4-(2-Хлорэтокси)фенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-[4-(2-Хлорэтокси)фенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 4-(2-хлорэтокси)фенола (H.K.A.C. Coolen et al., Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas 114 (2) (1995) 65) и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат (75:25) в качестве элюента, т.пл. 131-133°C.

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

Пример 81. 2-Гидрокси-3-(4-метоксиметилфенокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

2-Гидрокси-3-(4-метоксиметилфенокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 4-(метоксиметил)фенола (J.M. Saa et al., J. Org. Chem. 53 (1988) 4263; D.R. Dimmel and D. Shepard, J. Org. Chem. 47 (1982) 22) и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали с использованием флэш-хроматографии несколько раз (смесь дихлорметан/метанол 99:1, гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента (9:1-7:3), дихлорметан/метанол 99,5:0,5).

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

Пример 82. 3-[4-(2-Фторэтил)фенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

Раствор 2-гидрокси-3-[4-(2-гидроксиэтил)фенокси]-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамида (полученного в примере 20, 300 мг, 0,0008012 моль) в сухом CH_2Cl_2 (3 мл) обрабатывали Deoxo-Fluor® (195 мг, 0,0008813 моль) в сухом CH_2Cl_2 (1 мл) при температуре от -15 до -10°C. Раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C и затем в течение 3 суток при комнатной температуре. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные экстракты промывали

водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с использованием дихлорметана в качестве элюента. Кристаллизация из толуола давала желаемое соединение в виде чистых кристаллов: т.пл. 102-105°C.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,88 (2H, дт, $^1J_{\text{HF}}=24,4$ Гц, $^3J=6,4$ Гц), 3,95 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,8$ Гц), 4,18 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,5$ Гц), 4,56 (2H, дт, $^2J_{\text{HF}}=47,4$ Гц, $^3J=6,4$ Гц), 6,18 (1H, уш.с, -OH), 6,85 (2H, д, $^3J=8,5$ Гц), 7,15 (2H, д, $^3J=8,4$ Гц), 7,88 (1H, д, $^3J=9,0$ Гц), 7,93 (1H, с), 8,03 (1H, д, $^3J=9,0$ Гц), 10,13 (1H, уш.с, -NHCO-).

Пример 83. 3-(4-Фторметилфенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

Раствор 2-гидрокси-3-(4-гидроксиметилфенокси)-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамида (полученного в примере 70, 950 мг, 0,002636 моль) в сухом CH_2Cl_2 (6,5 мл) обрабатывали Deoxo-Fluor® (875 мг, 0,003954 моль) в CH_2Cl_2 (3 мл) при температуре -76°C. Раствор перемешивали при -10°C в течение 3 ч. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные экстракты промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента (9:1-5:5). Кристаллизация из смеси дихлорметан/гептан давала желаемое соединение.

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

Пример 84. 3-[4-(2-Бромэтил)фенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

а) 4-(2-Бромэтил)фенол.

(4-Гидроксибензиловый) спирт (1,50 г, 0,01086 моль) и 48% мас.% бромисто-водородную кислоту (10 мл) нагревали при 100°C в течение 1,5 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали водой, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очистка флэш-хроматографией (смесь гептан/этилацетат 9:1) давала чистый продукт (2,01 г, 92%).

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

б) 3-[4-(2-Бромэтил)фенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-[4-(2-Бромэтил)фенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 4-(2-бромэтил) фенола и (3-метил-4-нитрофенил) амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (смесь дихлорметан/метанол 99:1 или толуол/метанол 99,5:0,5) давала неочищенный продукт. Конечную очистку проводили препаративной ВЭЖХ.

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

Пример 85. 2-Гидрокси-3-[4-(2-йодэтил)фенокси]-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

а) 4-(2-Йодэтил)фенол.

Трифенилфосфин (1,57 г, 0,006 моль) и имидазол (0,41 г, 0,006 моль) добавляли в сухой дихлорметан (20 мл). Когда имидазол был в растворе, добавляли йод (1,52 г, 0,006 моль). После осаждения гидройодид имидазола добавляли (4-гидроксибензиловый)спирт (0,69 г, 0,005 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали дихлорметаном. Экстракты промывали водой, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Очистка флэш-хроматографией (смесь гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента 9:1-6:4) давала чистый продукт.

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

б) 2-Гидрокси-3-[4-(2-йодэтил)фенокси]-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

2-Гидрокси-3-[4-(2-йодэтил)фенокси]-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 4-(2-йодэтил)фенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (смесь гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента 9:1-6:4) давала неочищенный продукт. Конечную очистку проводили препаративной ВЭЖХ.

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

Пример 86. 3-[4-(2-Бромэтокси)фенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

а) 4-(2-Бромэтокси)фенол.

Карбонат калия (7,53 г, 0,05448 моль) добавляли к раствору гидрохинона (2,00 г, 0,01816 моль) и 1,2-дибромэтана (3,39 г, 0,01805 моль) в ацетоне (50 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч в атмосфере азота. Полученную смесь фильтровали, добавляли воду и pH доводили до 2-3. Смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента (95:5-70:30) с получением чистого желаемого соединения в виде белых кристаллов.

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

б) 3-[4-(2-Бромэтоксифеноксифенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-[4-(2-Бромэтоксифеноксифенокси)-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 4-(2-бромэтоксифенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента (9:1-6:4). Желаемое соединение кристаллизовали из дихлорметана, т.пл. 135-138°C.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,42 (3H, с), 2,53 (3H, с), 3,75 (2H, т, $^3J=5,5$ Гц), 3,92 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,6$ Гц), 4,15 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,5$ Гц), 4,23 (2H, т, $^3J=5,4$ Гц), 6,16 (1H, уш.с, -ОН), 6,36 (4H, с), 7,88 (1H, дд, $^3J=9,0$ Гц, $^4J=2,2$ Гц), 7,92 (1H, д, $^4J=1,7$ Гц), 8,04 (1H, д, $^3J=8,9$ Гц), 10,12 (1H, уш.с, -NHCO-).

Пример 87. 3-[4-(2-Хлорэтил)-3-фторфеноксифенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

а) 3-Фтор-4-(2-гидроксиэтил)фенол.

Комплекс боран-тетрагидрофуран (1,0М раствор в ТГФ, 22 мл, 0,02200 моль) добавляли по каплям к раствору (2-фтор-4-гидроксифенил)уксусной кислоты (Р.С. Belanger et al. EP 106565 B1, 2,27 г, 0,01145 моль) в сухом ТГФ (40 мл) в атмосфере азота при -10°C и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при -10°C. Добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали водой, сушили и упаривали в вакууме с получением продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 2,62 (2H, т, $^3J=7,2$ Гц), 3,50 (2H, м), 4,63 (1H, т, $^3J=5,4$ Гц, -CH₂ОН), 6,47-6,53 (2H, м), 7,06 (1H, т, $^3J_{\text{HH}}=^4J_{\text{HF}}=8,5$ Гц), 9,60 (1H, с, ArОН).

б) 4-(2-Хлорэтил)-3-фторфенол.

4-(2-Хлорэтил)-3-фторфенол получали, как описано в примере 74а, исходя из 3-фтор-4-(2-гидроксиэтил)фенола. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве элюента (85:15).

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

с) 3-[4-(2-Хлорэтил)-3-фторфеноксифенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид

3-[4-(2-Хлорэтил)-3-фторфеноксифенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 4-(2-хлорэтил)-3-фторфенола и (3-метил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием дихлорметана в качестве элюента. Продукт кристаллизовали из смеси дихлорметан/гептан, т.пл. 77-79°C.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,43 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,97 (2H, т, $^3J=6,9$ Гц), 3,76 (2H, т, $^3J=7,0$ Гц), 3,98 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,8$ Гц), 4,23 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,7$ Гц), около 6,2 (1H, уш.с, -ОН), 6,73 (1H, дд, $^3J=8,5$ Гц, $^4J=2,4$ Гц), 6,80 (1H, дд, $^3J_{\text{HF}}=12,1$ Гц, $^4J_{\text{HH}}=2,5$ Гц), 7,24 (1H, т, $^3J_{\text{HH}}=^4J_{\text{HF}}=8,8$ Гц), 7,87 (1H, ДД, $^3J=9,0$ Гц, $^4J=2,3$ Гц), 7,92 (1H, д, $^4J=2,0$ Гц), 8,03 (1H, д, $^3J=9,0$ Гц), около 10,1 (1H, уш.с, -NHCO-).

Пример 88. 3-(4-Цианофеноксифенокси)-N-(3-этил-4-нитрофенил)-2-гидрокси-2-метилпропионамид.

а) N-(3-Этил-4-нитрофенил)-2-метилакриламид.

N-(3-Этил-4-нитрофенил)-2-метилакриламид получали, как описано в примере 1а, исходя из 3-этил-4-нитрофениламина (W. Pfeleiderer et al. патент США 2002/0146737 A1) и метакрилоилхлорида. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат (9:1) в качестве элюента.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,22 (3H, т, $^3J=7,4$ Гц), 1,97 (3H, с), 2,87 (2H, кв, $^3J=7,4$ Гц), 5,62 (1H, с), 5,88 (1H, с), 7,81 (1H, дд, $^3J=8,9$ Гц, $^4J=2,3$ Гц), 7,83 (1H, д, $^4J=2,2$ Гц), 8,00 (1H, д, $^3J=8,8$ Гц), 10,21 (1H, с, -NHCO-).

б) (3-Этил-4-нитрофенил)амид 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

3-Хлорпероксибензойную кислоту (14,71 г, 0,08524 моль) добавляли порциями к кипящему раствору N-(3-этил-4-нитрофенил)-2-метилакриламида (6,68 г, 0,02852 моль) и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенола (149 мг) в дихлорметане (180 мл). После кипячения с обратным холодильником в течение 5 ч реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры. Осажденную 3-хлорбензойную кислоту отфильтровывали и фильтрат экстрагировали три раза 1М раствором Na_2CO_3 и водой. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием дихлорметана в качестве элюента.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1,20 (3H, т, $^3J=7,4$ Гц), 1,55 (3H, с), 2,84 (2H, кв, $^3J=7,4$ Гц), 2,99 (1H,

д, $^2J_{\text{gem}}=5,1$ Гц), 3,06 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=5,1$ Гц), 7,81 (1H, дд, $^3J=9,0$ Гц, $^4J=2,3$ Гц), 7,85 (1H, д, $^4J=2,2$ Гц), 7,97 (1H, д, $^3J=9,0$ Гц), 9,88 (1H, с, -NHCO-).

с) 3-(4-Цианофеноксид)-N-(3-этил-4-нитрофенил)-2-гидрокси-2-метилпропионамид.

3-(4-Цианофеноксид)-N-(3-этил-4-нитрофенил)-2-гидрокси-2-метилпропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 4-цианофенола и (3-этил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента (9:1-6:4).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,21 (3H, т, $^3J=7,4$ Гц), 1,45 (3H, с), 2,86 (2H, кв, $^3J=7,5$ Гц), 4,09 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,9$ Гц), 4,33 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=9,8$ Гц), 6,26 (1H, уш.с, -OH), 7,11 (2H, д, $^3J=8,8$ Гц), 7,74 (2H, д, $^3J=8,7$ Гц), 7,89 (1H, д, $^3J=9,1$ Гц), 7,94 (1H, с), 7,98 (1H, д, $^3J=8,9$ Гц), 10,17 (1H, уш.с, -NHCO-).

Пример 89. 3-(4-Циано-3-фторфеноксид)-N-(3-этил-4-нитрофенил)-2-гидрокси-2-метилпропионамид.

3-(4-Циано-3-фторфеноксид)-N-(3-этил-4-нитрофенил)-2-гидрокси-2-метилпропионамид получали, как описано в примере 1с, исходя из 2-фтор-4-гидроксибензонитрила и (3-этил-4-нитрофенил)амида 2-метилоксиран-2-карбоновой кислоты.

Неочищенный продукт очищали дважды флэш-хроматографией с использованием смеси гептан/этилацетат в качестве градиентного элюента, и конечную очистку проводили препаративной ВЭЖХ.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,21 (3H, т, $^3J=7,4$ Гц), 1,44 (3H, с), 2,86 (2H, кв, $^3J=7,5$ Гц), 4,12 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=10,0$ Гц), 4,38 (1H, д, $^2J_{\text{gem}}=10,0$ Гц), 6,30 (1H, уш.с, -OH), 6,96 (1H, дд, $^3J=8,7$ Гц, $^4J=2,2$ Гц), 7,18 (1H, дд, $^3J_{\text{HF}}=11,8$ Гц, $^4J_{\text{HH}}=2,3$ Гц), 7,80 (1H, т, $^3J_{\text{HH}}=^4J_{\text{HF}}=8,3$ Гц), 7,89 (1H, дд, $^3J=8,9$ Гц, $^4J=2,2$ Гц), 7,95 (1H, д, $^4J=2,3$ Гц), 7,98 (1H, д, $^3J=9,0$ Гц), 10,18 (1H, с, -NHCO-).

Пример 90. 2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(3-метил-4-нитрофениламино)пропионамид.

2-Гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-3-(3-метил-4-нитрофениламино)пропионамид получали, как описано в примере 52, исходя из 1,2-эпокси-2-метил-N-[3-метил-4-нитрофенил]-2-пропанамида.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 1,62 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,60 (3H, с), 3,41 (1H, дд, $J=13,6$ Гц, $J=6,0$ Гц), 3,83 (1H, дд, $J=13,6$ Гц, $J=6,9$ Гц), 4,81 (1H, т, $J=6,3$ Гц), 6,46 (1H, д, $J=2,1$ Гц), 6,51 (1H, дд, $J=9,1$ Гц, $J=2,5$ Гц), 7,54 (1H, дд, $J=8,9$ Гц, $J=2,2$ Гц), 7,59 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,97 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 8,02 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 8,96 (1H, с).

Пример 91. 3-[4-(3,3-Диметилуреидо)-3-фторфеноксид]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

а) 3-(2-Фтор-4-гидроксифенил)-1,1-диметилмочевина.

4-Амино-3-фторфенол (0,47 г, 3,0 ммоль) растворяли в 15 мл сухого ТГФ в атмосфере азота, охлаждали до 0°C и добавляли по каплям N,N'-диметилкарбамилхлорид (0,28 мл, 3,0 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь вновь охлаждали до 0°C, добавляли 0,2 мл воды и реакционную смесь фильтровали. Маточный раствор упаривали, растворяли в 25 мл EtOAc, промывали 10 мл 1M раствора Na_2CO_3 , 10 мл воды и сушили над Na_2SO_4 . Продукт очищали хроматографией (EtOAc:толуол 1:1).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 2,88 (6H, с), 6,48-6,58 (2H, м), 7,02-7,10 (1H, м), 9,65 (1H, с).

б) 3-[4-(3,3-Диметилуреидо)-3-фторфеноксид]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-[4-(3,3-Диметилуреидо)-3-фторфеноксид]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 3-(2-фтор-4-гидроксифенил)-1,1-диметилмочевины и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамида.

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

Пример 92. 3-[3-Фтор-4-метансульфониламинофеноксид]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

а) N-(2-Фтор-4-гидроксифенил)метансульфонамид.

4-Амино-3-фторфенол (0,254 г, 2,0 ммоль) растворяли в 10 мл сухого пиридина в атмосфере азота и охлаждали до 0°C.

Добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,17 мл, 2,1 ммоль) и перемешивали в течение 3 суток при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали, добавляли 25 мл толуола и упаривали вновь. Выпаривание толуола повторяли. Остаток растворяли в 25 мл EtOAc, промывали 20 мл воды и выпаривали досуха с получением красно-коричневого твердого N-(2-фтор-4-гидроксифенил)метансульфонамида.

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

б) 3-[3-Фтор-4-метансульфониламинофеноксид]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

3-[3-Фтор-4-метансульфониламинофеноксид]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)про-

пионамид получали, как описано в примере 1, исходя из 4-амино-2-фторфенола и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамид.

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

Пример 93. 3-[4-(2-Аминоацетиламино)-3-фторфенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

а) Трет-бутиловый эфир (2-фтор-4-гидроксифенилкарбамоил)карбаминовой кислоты.

Трет-бутоксикарбониламиноуксусную кислоту (=Вос-глицин) (0,256 г, 2,0 ммоль) растворяли в 10 мл CH_2Cl_2 в атмосфере азота, охлаждали до 0°C . Добавляли DCC (0,412 г, 2,0 ммоль) и давали нагреться до комнатной температуры. Добавляли 4-амино-3-фторфенол (0,350 г, 2,0 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 с последующим добавлением 5 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали, растворяли в 30 мл EtOAc и добавляли некоторое количество гептана для осаждения остатков (DHU), образовавшихся из DCC. Осадок отфильтровывали и промывали гептаном. Маточный раствор упаривали, растворяли в 10 мл EtOAc и добавляли по каплям 2 мл толуола для осаждения. После фильтрования фильтрат упаривали с получением трет-бутилового эфира (2-фтор-4-гидроксифенилкарбамоил)карбаминовой кислоты.

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

б) Трет-бутиловый эфир ({2-фтор-4-[2-гидрокси-2-(3-метил-4-нитрофенил)карбамоил]} метил)карбаминовой кислоты.

Трет-бутиловый эфир ({2-фтор-4-[2-гидрокси-2-(3-метил-4-нитрофенил)карбамоил]} метил)карбаминовой кислоты получали, как описано в примере 1, исходя из трет-бутилового эфира (2-фтор-4-гидроксифенилкарбамоил)карбаминовой кислоты и 1,2-эпокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)-2-пропанамид.

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

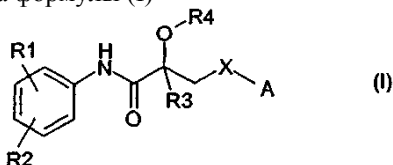
в) 3-[4-(2-Аминоацетиламино)-3-фторфенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамид.

Трет-бутиловый эфир ({2-фтор-4-[2-гидрокси-2-(3-метил-4-нитрофенилкарбамоил]} метил)карбаминовой кислоты (0,160 г, 0,3 ммоль) растворяли в 5 мл CH_2Cl_2 в атмосфере азота и охлаждали до 0°C . Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали досуха, остаток растворяли в 25 мл EtOAc и промывали 10 мл воды. Добавляли толуол (25 мл) и осторожно упаривали досуха с получением 3-[4-(2-аминоацетиламино)-3-фторфенокси]-2-гидрокси-2-метил-N-(3-метил-4-нитрофенил)пропионамида.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производные пропионамида формулы (I)



в которой R_1 представляет (C_1-C_7) алкил, гидрокси (C_1-C_7) алкил или -CHO;

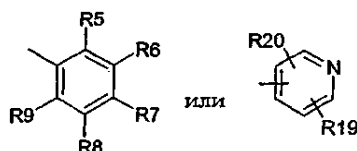
R_2 представляет нитро, циано или атом галогена;

R_3 представляет (C_1-C_7) алкил;

R_4 представляет атом водорода;

X представляет O или NH;

A является группой, выбранной из



в которых R_5 , R_6 , R_7 , R_8 и R_9 независимо представляют атом водорода, атом галогена, нитро, циано, (C_1-C_7) алкил, галоген (C_1-C_7) алкил, циано (C_1-C_7) алкил, гидроксид (C_1-C_7) алкил, (C_1-C_7) алкокси (C_1-C_7) алкил, $-NHCOR_{10}$, $-COR_{11}$, $-OR_{12}$, $-NHSO_2R_{13}$ или $-SF_{15}$ или R_6 и R_7 образуют вместе с любым атомом(ами) кольца, с которым они связаны, 6-членное ароматическое карбоциклическое кольцо или 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом азота или 2 атома кислорода;

R_{10} и R_{11} независимо представляют (C_1-C_7) алкил, галоген (C_1-C_7) алкил, амино (C_1-C_7) алкил, ди (C_1-C_7) алкиламино (C_1-C_7) алкил, фенил, галогенфенил, $-N(R_{16})_2$ или $-OR_{17}$;

R_{12} и R_{15} независимо представляют атом водорода, (C_1-C_7) алкил, галоген (C_1-C_7) алкил или моно- или ди (C_1-C_7) алкиламино (C_1-C_7) алкил;

R_{13} представляет (C_1-C_7) алкил;

R_{16} и R_{17} независимо представляют атом водорода или (C_1-C_7) алкил;

R_{19} и R_{20} независимо представляют атом водорода или атом галогена;

и их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, в котором R_4 представляет атом водорода и R_3 является метилом.

3. Соединение по п.1 или 2, в котором X представляет O .

4. Соединение по одному из пп.1-3, в котором R_1 представляет метил или гидроксиметил и R_2 является нитро или циано.

5. Соединение по одному из пп.1-4, в котором R_5 , R_6 , R_7 , R_8 и R_9 независимо представляют атом водорода, атом галогена, нитро, циано, (C_1-C_7) алкил, (C_1-C_7) алкокси, галоген (C_1-C_7) алкил, гидроксид (C_1-C_7) алкил или $-NHCOR_{10}$, где R_{10} является (C_1-C_7) алкилом, галоген (C_1-C_7) алкилом, гидроксид или (C_1-C_7) алкокси.

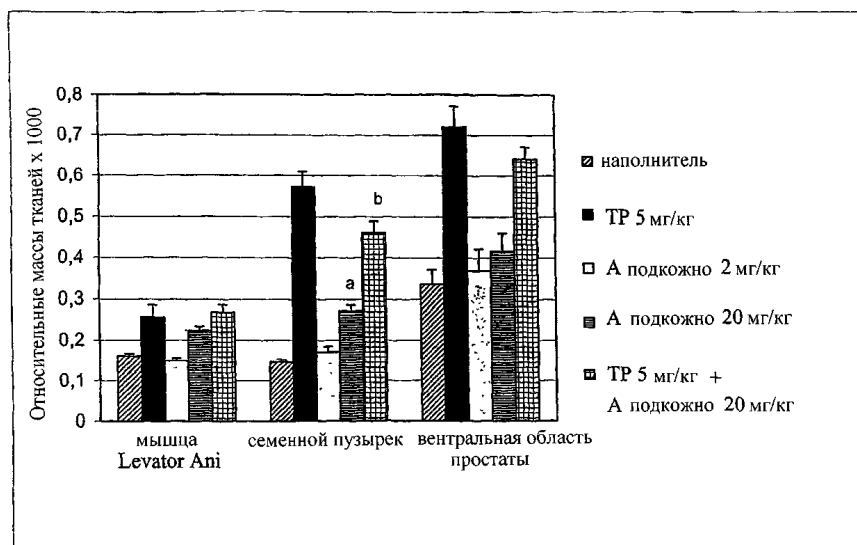
6. Соединение по п.5, в котором по меньшей мере один из R_5 , R_6 , R_7 , R_8 и R_9 представляет атом галогена.

7. Соединение по п.6, в котором по меньшей мере два из R_5 , R_6 , R_7 , R_8 и R_9 выбраны из группы, состоящей из атома галогена, циано и ацетида.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

9. Способ лечения или профилактики зависимых от андрогенного рецептора состояний, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

10. Способ по п.9, включающий пероральное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2