

(19) C2 (11) 64752 (13) UA

(98) а/с 3, м. Київ, 03037

(85) 1999-12-30

(74) Петров Андрій Володимирович, (UA)

(45) [2004-03-15]

(43) [2000-08-15]

(24) 2004-03-15

(22) 1998-06-02

(12) null

(21) 99127245

(46) 2004-03-15

(86) 1998-06-02 PCT/EP98/03242

(30) 197 23 722.3 1997-05-30 DE

(54) НЕСТЕРОЇДНІ (ГЕТЕРО)ЦИКЛІЧНО ЗАМІЩЕНІ АЦИЛАНІЛІДИ З ЗМІШАНОЮ ГЕСТАГЕННОЮ ТА АНДРОГЕННОЮ АКТИВНІСТЮ
NESTEROIDNIE (GETERO)CYKLICHESKI ZAMESHCHENNIYE ACILANILIDY SO SMESHANNOY GESTAGENNOY I ANDROGENNOY
AKTIVNOST'YU NON-STEROIDAL (HETERO)CYCLICALLY SUBSTITUTED ACYLANILIDES WITH A MIXED GESTAGEN OR ANDRO
GEN ACTIVITY

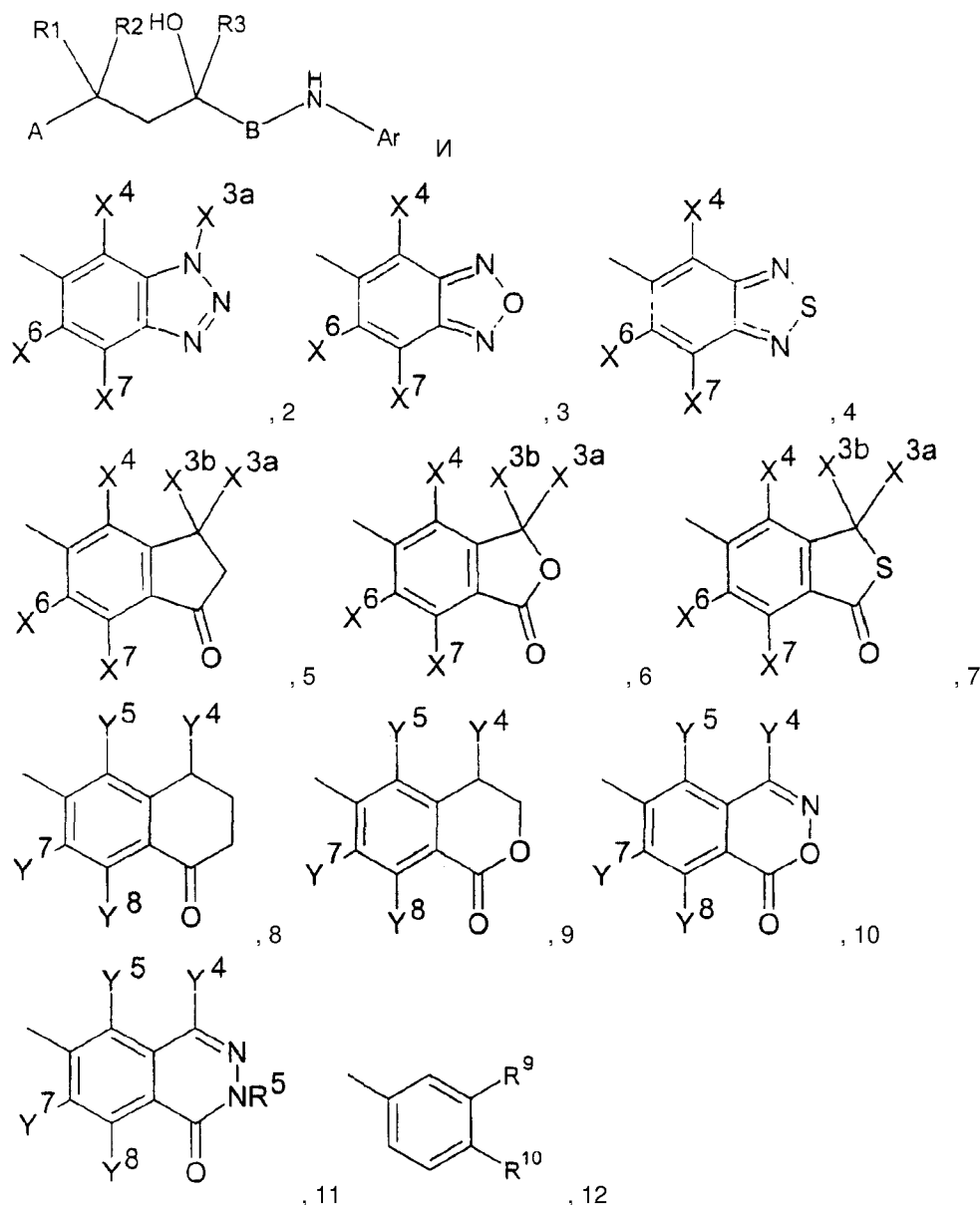
(56) EP 0253503, 20.01.88 2

(71)

(72) DE Ленманн Манфред DE Ленманн Манфред DE Ленманн Манфред DE Шолькопф Клаус DE Шолькопф Клаус DE Шолькоп
ф Клаус DE Штрельке Петер DE Штрельке Петер DE Штрельке Петер DE Хайнріх Ніколаус DE Хайнріх Ніколаус DE Хайнр
іх Ніколаус DE Фрітцемайер Карл-Хайнріх DE Фрітцемайер Карл-Хайнріх DE Fritzemeier Karl-Heinrich DE Мун Ганс-П
етер DE Мун Ганс-Петер DE Мун Ганс-Петер DE KRATTENMAXER Рольф DE KRATTENMAXER Рольф DE KRATTENMAXER Рольф

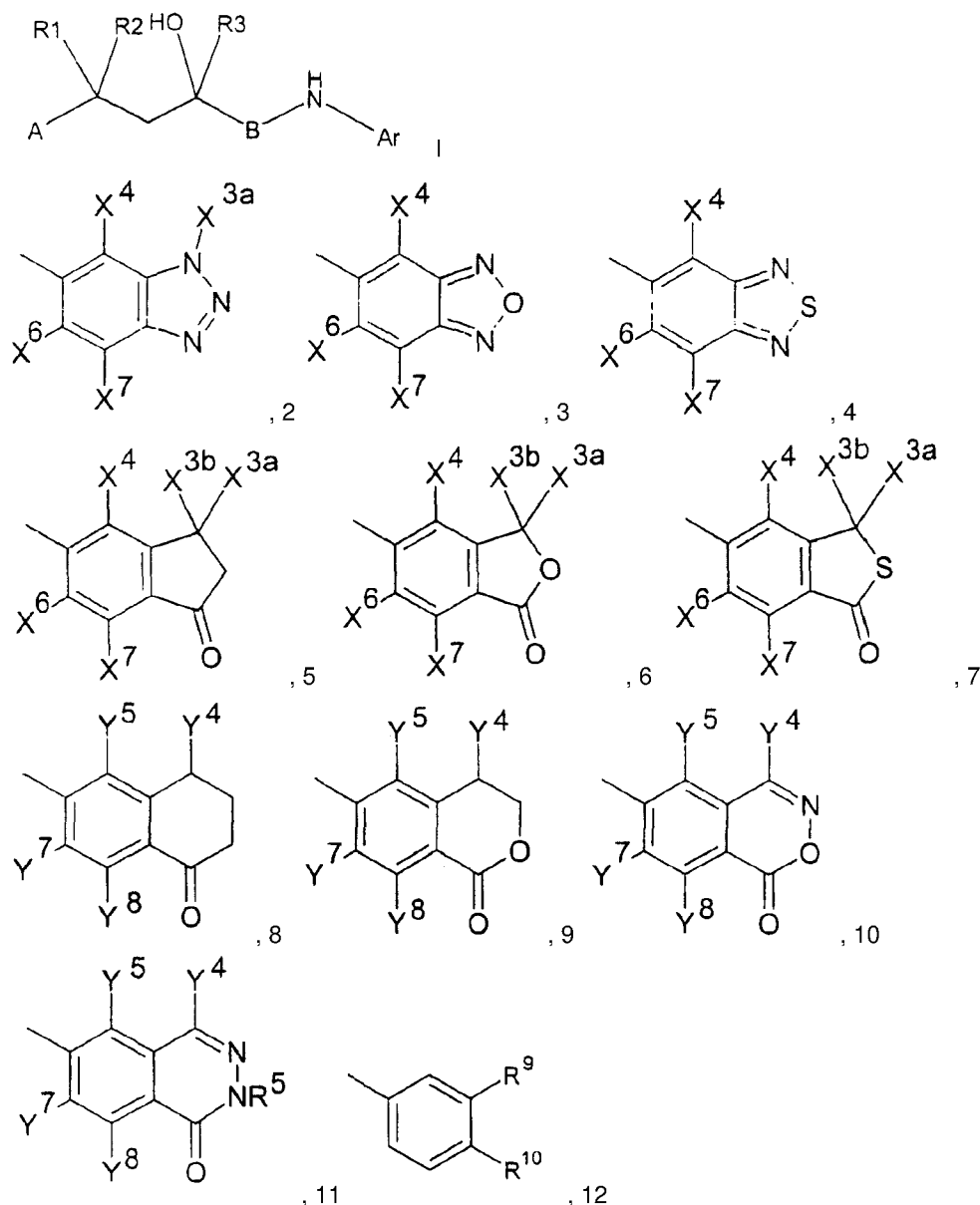
(73) DE ШЕРІНГ АКЦІОНГЕЗЕЛЬШАФТ DE БАЙЕР ШЕРІНГ ФАРМА АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ DE BAYER SCHERING PHARMA A
KTIENGESELLSCHAFT

В заявке описаны нестероидные гестагены общей формулы (I)



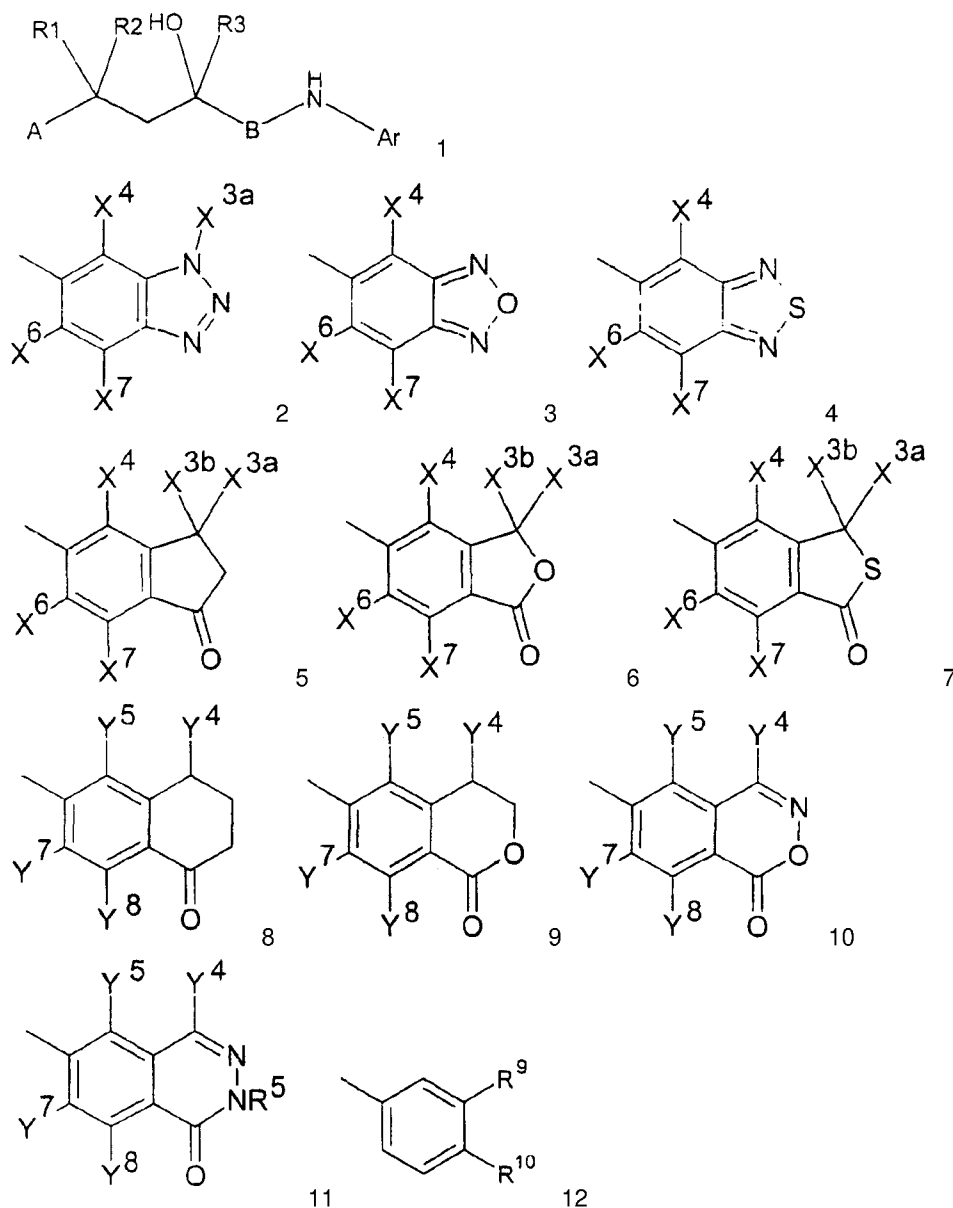
в которой R¹ и R² являются одинаковыми или различными и означают атом водорода, C₁-С₃алкильную группу или атом галогена, а также вместе с С-атомом цепи образуют кольцо, которое имеет в целом 3-7 членов; R³ означает C₁-С₃алкильную группу или частично или полностью фторированную C₁-С₃алкильную группу; А означает необязательно замещенное моно- или бициклическое ароматическое кольцо, сложноэфирную группу -COOR⁴, алкенильную группу -CR⁵=CR⁶R⁷, алкинильную группу -C≡CR⁵ или частично или полностью фторированную C₁-С₃алкильную группу; В означает карбонильную группу или СН₂-группу и Аг означает кольцевую систему, выбранную из группы общих субформул (2-11), а в том случае, когда В у общей формулы (I) представляет собой СН₂-группу, Аг дополнительно означает фенильный остаток общей субформулы (12). Новые соединения имеют очень высокую степень сродства с гестагенным рецептором. Индивидуально или в сочетании с эстрогенами они могут применяться в препаратах, предназначенных для контрацепции. Кроме того, их можно использовать для лечения эндометриоза. Вместе с эстрогенами новые соединения могут использоваться в препаратах для лечения гинекологических расстройств, для лечения мучительных состояний в предменструальный период и для заместительной терапии. Благодаря их андрогенному действию они могут найти применения также для контроля мужской фертильности в гормонзамещенной терапии мужчин и гормонотерапии. С одинаковым успехом они могут служить для лечения болезней, связанных с действием андрогенов.

У заявці описано нестероїдні гестагени загальної формули (I)

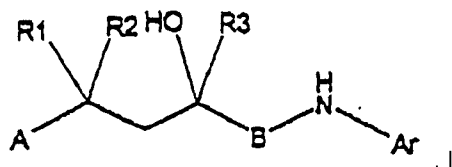


в якій R^1 і R^2 є однаковими або відмінними і означають атом водню, C_1 - C_3 алкільну групу або атом галогену, а також разом із C-атомом ланцюга утворюють кільце, що має загалом 3-7 членів; R^3 означає C_1 - C_3 алкільну групу або частково чи повністю фторовану C_1 - C_3 алкільну групу; A означає необов'язково заміщене моно- або біциклічне ароматичне кільце, складноефірну групу $-COOR^4$, алкенільну групу $-CR^5=CR^6R^7$, алкінільну групу $-C\equiv CR^5$ або частково чи повністю фторовану C_1 - C_3 алкільну групу; B означає карбонільну групу або CH_2 -групу й Ar означає кільцеву систему, вибрану з групи загальних субформул (2-11), а в тому випадку, коли B у загальній формулі (I) являє собою CH_2 -групу, Ar додатково означає фенільний залишок загальної субформули (12). Нові сполуки мають дуже високий ступінь спорідненості з гестагеним рецептором. Індивідуально або в поєднанні з естрогенами вони можуть застосовуватися в препаратах, призначених для контрацепції. Крім того, їх можна використовувати для лікування ендометріозу. Разом з естрогенами нові сполуки можуть використовуватися в препаратах для лікування гінекологічних розладів, для лікування болісних станів у передменструальний період і для замісної терапії. Завдяки їхній андрогенній дії вони можуть знайти застосування також для контролю чоловічої фертильності у гормонзамісній терапії чоловіків і гормонотерапії. З однаковим успіхом вони можуть служити для лікування хвороб, пов'язаних із дією андрогенів.

The invention relates to non-steroidal gestagens of general formula (I), wherein R^1 and R^2 are the same or different and stand for a hydrogen atom, a C_1 - C_5 alkyl group or a halogen atom, or together with the C atom of the chain stand for a ring with 3-7 units, R^3 means a C_1 - C_5 alkyl group or a partially or fully fluorinated C_1 - C_5 alkyl group, A stands for an optionally substituted mono or bi-cyclic aromatic ring, an ester group $-COOR^4$, an alkenyl group $-CR^5=CR^6R^7$, an alkynyl group $-C\equiv CR^5$ or for a partially or fully fluorinated C_1 - C_5 alkyl group, B means a carbonyl group or a CH_2 group and Ar is a ring system selected from the group of general partial formulae (2-11). When B represents a CH_2 group in general formula (I), Ar additionally means a phenyl radical of partial general formula (12). The novel compounds display a very strong affinity to the gestagen receptor. They can be used on their own or in combination with oestrogen's in contraceptive preparations. They can also be used in the treatment of endometriosis. They can be used with oestrogen's in preparations for the treatment of gynaecological disorders. They can also be used to treat pre-menstrual complaints and in substitution therapy. Their androgen activity enables them to be used for male fertility control, male HRT and to treat andrological syndromes.



1. Сполуки загальної формули I



в якій

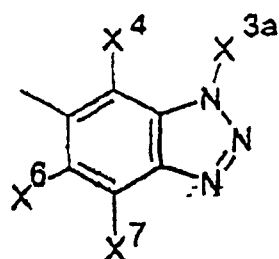
R¹ і R² є однаковими або відмінними і означають атом водню, C₁-C₅алкільну групу або атом галогену, а також разом із C-атомом ланцюга утворюють кільце, що має загалом 3-7 членів,

R³ означає C₁-C₅алкільну групу або частково або повністю фторовану C₁-C₅алкільну групу,

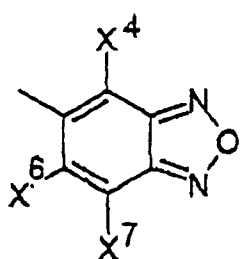
A означає моно- або біциклічне ароматичне кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома залишками, вибраними з атомів галогену, C₁-C₅алкільних груп, C₂-C₅алкенільних груп -CR⁵=CR⁶R⁷, де R⁵, R⁶ і R⁷ є однаковими або відмінними і, незалежно одне від одного, означають атоми водню або C₁-C₅алкільні групи, гідроксигруп, гідроксигруп, які несуть C₁-C₁₀ацильну групу, C₃-C₁₀карбалкоксіалкільну групу, C₂-C₅ціаналкільну групу, незаміщену або заміщену C₃-C₁₀алільну групу, незаміщену або заміщену C₃-C₁₀пропаргільну групу, C₂-C₅алкоксіалкільну групу, частково або повністю заміщену атомами фтору C₁-C₅алкільну групу, а також вибраними з ціано- або нітрогруп, C₁-C₅алкоксигруп, C₁-C₅алкілтіогруп, моно- або дизаміщених C₁-C₁₀аміногруп або частково або повністю фторованих C₁-C₅алкільних груп, або означає далі складноефірну групу -COOR⁴, де R⁴ являє собою C₁-C₅алкільну групу, або означає також алкенільну групу -CR⁵=CR⁶R⁷, де R⁵, R⁶ і R⁷ є однаковими або відмінними і, незалежно одне від одного, означають атоми водню, атоми галогену, арильні залишки або C₁-C₅алкільні групи, алкінільну групу -C≡CR⁵, де R⁵ являє собою атом водню або C₁-C₅алкільну групу, або означають частково чи повністю фторовану C₁-C₅алкільну групу,

B означає карбонільну або CH₂-групу,

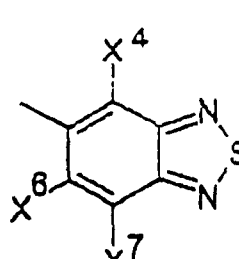
Ar означає кільцеву систему, вибрану з такої групи загальних субформул 2-11



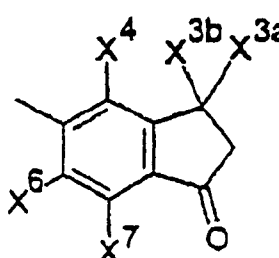
, 2



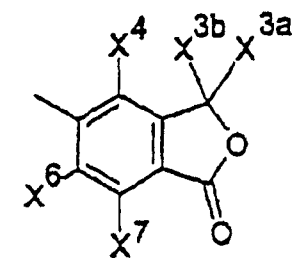
, 3



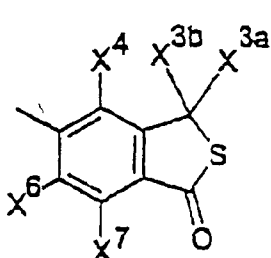
, 4



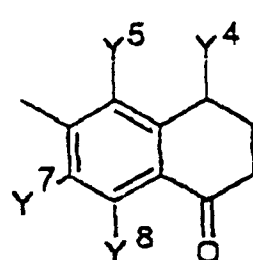
, 5



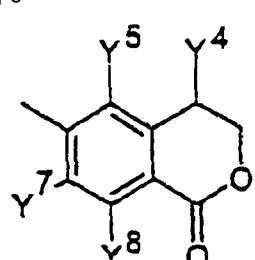
, 6



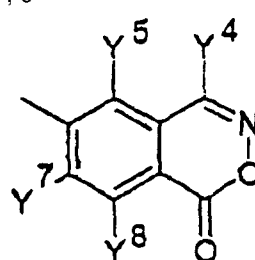
, 7



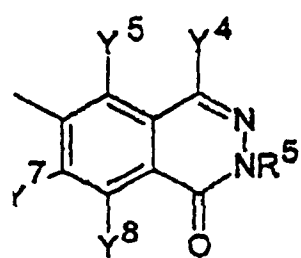
, 8



, 9



, 10



, 11

де
залишки X^{3a}, X⁴, X⁶, X⁷ (у субформулі 2), X⁴, X⁶, X⁷ (у субформулах 3 і 4), X^{3a}, X^{3b}, X⁴, X⁶, X⁷ (у субформулах 5, 6 і 7) або Y⁴, Y⁵, Y⁷, Y⁸ (у субформулах 8, 9, 10 і 11) є однаковими або відмінними і вибрані з атомів водню, C₁-C₅алкільних груп, які додатково можуть містити ще й гідроксигрупу, необов'язково етерифіковану C₁-C₅алкільною групою до простого ефіру або C₁-C₅алканільною групою до складного ефіру, частково або повністю фторованих

C₁-C₅алкільних груп, C₂-C₅алкенільних груп -CR⁵=CR⁶R⁷, де R⁵, R⁶ і R⁷ мають вищевказані значення, алкільних груп -C≡CR⁵, де R⁵ має вищевказані значення, залишки X^{3a} і X^{3b} далі разом із С-атомом сконденсованої з бензольним ядром кільцевої системи 5, 6 або 7 можуть утворювати кільце, що має загалом 3-7 членів, і, крім того, значення залишків X⁴, X⁶, X⁷ (у субформулах 2, 3, 4, 5, 6 і 7) або Y⁴, Y⁵, Y⁷, Y⁸ (у субформулах 8, 9, 10 і 11) вибрані з атомів галогену, гідроксигруп, C₁-C₅алкоксигруп або C₁-C₅алканільних груп, а також у тому випадку, коли В означає CH₂-групу, фізіологічно прийнятні солі сполук загальної формули I із кислотами.

2. Сполуки загальної формули I за п. 1 у формі рацемату або суміші діастереомерів.

3. Сполуки загальної формули I за п. 1 у формі розділених оптичних ізомерів.

4. Сполуки загальної формули I за п. 1, які **відрізняються** тим, що R¹ і R² є однаковими або відмінними і означають атом водню, метильну або етильну групу або ж разом із С-атомом ланцюга утворюють циклопропільне кільце.

5. Сполуки загальної формули I за п. 1, які **відрізняються** тим, що R³ означає C₁-C₅перфторалкільну групу.

6. Сполуки загальної формули I за п. 1, які **відрізняються** тим, що А являє собою бензольне, нафталінове або тіофенове кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома залишками, вибраними з атомів фтору, атомів хлору, атомів бром, метильних груп, етильних груп, вінілових груп, гідроксигруп, метоксигруп і етоксигруп, (CH₂)_n-групи (де n = 3, 4, 5), яка із 2-ма суміжними С-атомами ароматичного радикала А утворює кільце з n+2 членами і може містити ненасичені зв'язки.

7. Сполуки загальної формули I за п. 1, які **відрізняються** тим, що X^{3a} означає атом водню або C₁-C₅алкільну групу.

8. Сполуки загальної формули I за п. 1, які **відрізняються** тим, що X^{3a} і X^{3b} є однаковими або відмінними і означають атом водню або C₁-C₅алкільну групу.

9. Сполуки загальної формули I за п. 1, які **відрізняються** тим, що X⁴, X⁶ і X⁷ є однаковими або відмінними і, незалежно одне від одного, означають атом водню або атом галогену.

10. Сполуки загальної формули I за п. 1, які **відрізняються** тим, що Y⁴ означає C₁-C₅алкільну групу або C₁-C₅перфторалкільну групу.

11. Сполуки загальної формули I за п. 1, які **відрізняються** тим, що Y⁵, Y⁷ і Y⁸ є однаковими або відмінними і, незалежно одне від одного, означають атом водню або атом галогену.

12. Сполуки загальної формули I за п. 1, які **відрізняються** тим, що R¹ і R² є однаковими або відмінними і означають атом водню, метильну або етильну групу або ж разом із С-атомом ланцюга утворюють циклопропільне кільце, R³ означає C₁-Сперфторалкільну групу, А являє собою бензольне, нафталінове або тіофенове кільце, яке необов'язково заміщене одним або декількома залишками, вибраними з атомів фтору, атомів хлору, атомів бром, метильних груп, етильних груп, вінілових груп, гідроксигруп, метоксигруп, етоксигруп і (CH₂)_n-групи (де n = 3, 4, 5), яка із 2-ма суміжними С-атомами ароматичного радикала А утворює кільце з n+2 членами і може містити ненасичені зв'язки, і або X^{3a} означає атом водню або C₁-C₅алкільну групу, або X^{3a} і X^{3b} є однаковими або відмінними і означають атом водню або C₁-C₅алкільну групу і X⁴, X⁶ і X⁷ є однаковими або відмінними і, незалежно одне від одного, означають атом водню або атом галогену або Y⁴ означає C₁-C₅алкільну групу або C₁-C₅перфторалкільну групу і Y⁵, Y⁷ і Y⁸ є однаковими або відмінними і, незалежно одне від одного, означають атом водню або атом галогену, а інші замісники мають усі зазначені для формули I значення.

13. Сполуки загальної формули I за п. 1, де Аг являє собою кільцеву систему субформули 6.

14. Сполуки загальної формули I за п. 1, де Аг являє собою кільцеву систему субформули 7.

15. Сполуки загальної формули I за п. 1, де Аг являє собою кільцеву систему субформули 10.

16. Сполуки загальної формули I за п. 1, де Аг являє собою кільцеву систему субформули 11.

17. Сполуки загальної формули I за п. 1, а саме:

4-бром-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)фталід,

6-бром-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)фталід,

5-(2-гідрокси-4-метил-2-пентафторетил-4-фенілвалероїламіно)фталід,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5-[4-(5-хлор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,

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

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

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

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

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

5-(2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)фталід,

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

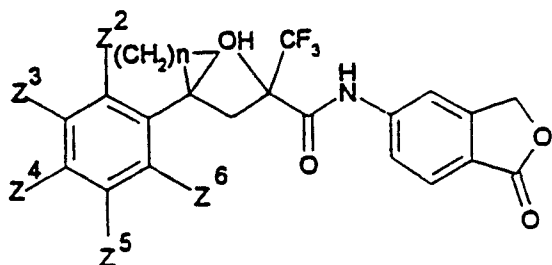
5-[4-(5-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,

5-(2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилпентиламіно)фталід,

5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилпентиламіно)фталід,

5-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентиламіно]фталід,
 5-[4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентиламіно]фталід,
 6-ацетил-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)фталід,
 5-[4-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,
 5-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,
 6-(3-гідрокси-3-метил-1-бутиніл)-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметил-валероїламіно)фталід,
 6-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
 6-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)-4-трифторметил-2,3-бензоксазин-1-он,
 4-етил-6-(2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилпентиламіно)-2,3-бензоксазин-1-он,
 4-етил-6-[2-гідрокси-4-(2-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-2,3-бензоксазин-1-он,
 6-[2-гідрокси-4-(2-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
 4-етил-6-[2-гідрокси-4-метил-4-(4-метилфеніл)-2-трифторметилвалероїламіно]-2,3-бензоксазин-1-он,
 6-[4-(4-бромфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-етил-2,3-бензоксазин-1-он,
 4-етил-6-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-2,3-бензоксазин-1-он,
 6-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
 1-(4-нітро-3-трифторметиланіліно)-4-феніл-2-трифторметил-2-пентанол,
 5-(2-гідрокси-4,4-диметил-2-трифторметил-5-гексеноїламіно)фталід,
 5-[2-гідрокси-3-(1-фенілциклопропіл)-2-трифторметилпропіоніламіно]фталід,
 5-[2-гідрокси-3-(1-фенілциклобутил)-2-трифторметилпропіоніламіно]фталід,
 5-[2-гідрокси-3-(1-фенілциклогексил)-2-трифторметилпропіоніламіно]фталід,
 6-(2-гідрокси-2,4-диметил-4-фенілвалероїламіно)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
 5-[4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід.

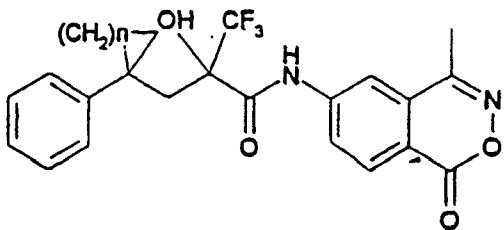
18. Сполуки загальної формули I за п. 1, а саме сполуки формули



де:

n	Z ⁿ (≠H)	Ізомерія
1		рацемат
1		(+)-енантіомер
1		(-)-енантіомер
1	3-F	рацемат
1	2-Cl	рацемат
1	4-Cl	рацемат
1	4-Cl	(+)-енантіомер
1	4-Cl	(-)-енантіомер
1	2-Br	рацемат
1	3-Br	рацемат
1	2,4-Cl ₂	рацемат
1	2-OCH ₃	(+)-енантіомер
1	2-OCH ₃	(-)-енантіомер
1	3-OCH ₃	рацемат
1	3-CF ₃	рацемат
2		рацемат
2		(+)-енантіомер
2		(-)-енантіомер
3		(+)-енантіомер
3		рацемат
4	4-CH ₃	рацемат
4		(+)-енантіомер
4		(-)-енантіомер.

19. Сполуки загальної формули I за п. 1, а саме сполуки формули



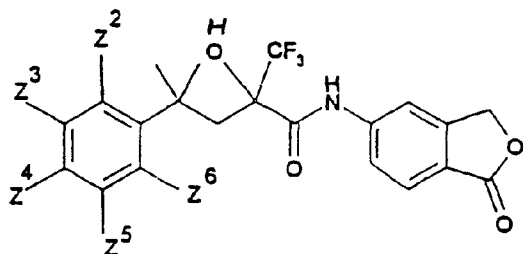
де:

n	Ізомерія
1	рацемат
1	(+)-енантіомер

2
4
4
4

(+)-енантиомер
рацемат
рацемат
(+)-енантиомер
(+)-енантиомер.

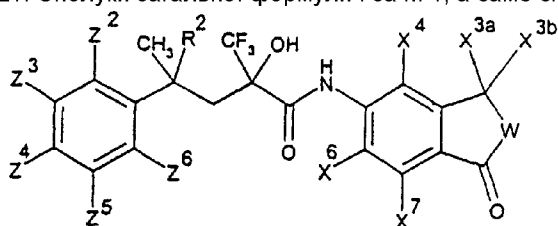
20. Сполуки загальної формули I за п. 1, а саме сполуки формули



де:

$Z^n(\neq H)$
 $Z^2=I$
 $Z^3=Cl$
 $Z^3=Br$
 $Z^3=I$

21. Сполуки загальної формули I за п. 1, а саме сполуки формули



де:

R^2	W	$X^n(\neq H)$
H	O	$X^{3a}/X^{3b}=H/CH_3$
H	O	$X^{3a}=H, X^{3b}=CH_3$
H	O	$X^{3a}=H, X^{3b}=CH_3$
H	O	$X^{3a}=CH_3, X^{3b}=H$
H	O	$X^{3a}=CH_3, X^{3b}=H$
H	O	$X^{3a}=C_2H_5$
H	O	$X^{3a}=CH=CH_2$
H	O	$X^{3a}=CH=CH_2-CH_3$
H	O	$X^{3a}=CF_3$
H	O	$X^{3a}=X^{3b}=CH_3$
H	O	$X^{3a}=X^{3b}=C_2H_5$
H	O	$X^{3a}+X^{3b}=(CH_2)_4$
H	O	$X^4=Br$
CH ₃	O	
CH ₃	O	$X^4=Br$

$Z^n(\neq H)$

Ізомерія
суміш діастереомерів
(+)-форма
(-)-форма
(+)-форма
(-)-форма

$Z^2=CH_3$
 $Z^2=CH_3$
 $Z^2=CH_3$
 $Z^4=CH_3$
 $Z^3=Z^4=CH_3$
 $Z^3=Z^4=CH_3$
 $Z^3=Z^4=CH_3$
 $Z^3=Z^5=CH_3$
 $Z^3=Z^5=CH_3$
 $Z^3/Z^4=(CH_2)_3$
 $Z^3/Z^4=-CH=CH-CH=CH-$
 $Z^4=F$
 $Z^4=Cl$
 $Z^4=Br$
 $Z^2=OCH_3$
 $Z^4=OCH_3$
 $Z^2=Z^5=OCH_3$
 $Z^2=OCH_3, Z^5=CH_3$
 $Z^2=OCH_3, Z^5=CH_3$
 $Z^2=OCH_3, Z^5=CH_3$
 $Z^2=OCH_3, Z^4=F$
 $Z^2=OCH_3, Z^5=F$
 $Z^4=OCH_3, Z^2=F$

рацемат
(+)-форма
(-)-форма

рацемат
(+)-форма
(-)-форма
рацемат
(+)-форма
(-)-форма

рацемат

рацемат
(+)-форма
(-)-форма

CH₃ O
 CH₃ O
 CH₃ O
 CH₃ O
 H S
 CH₃ S
 H CH₂
 H O-CH₂
 CH₃ O
 CH₃ O
 CH₃ O
 CH₃ O
 CH₃ O
 CH₃ O
 CH₃ O
 CH₃ O
 CH₃ O
 CH₃ O
 CH₃ O
 CH₃ O
 CH₃ O

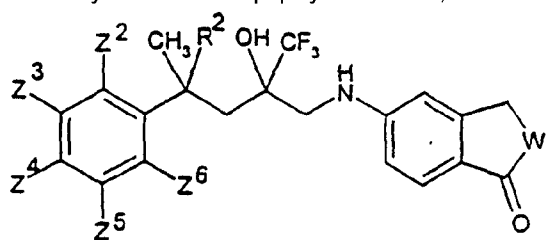
Z⁴ = OCH₃, Z³ = F
 Z² = OCH₃, Z⁵ = Cl
 Z² = OCH₃, Z⁵ = Cl
 Z² = OCH₃, Z⁵ = Cl

рацемат
 (+)-форма
 (-)-форма

Z⁴ = CH=CH₂
 Z⁴ = CN
 Z⁴ = COCH₃
 Z⁴ = CONH₂
 Z² = OCH₃, Z⁴ = Br
 Z² = OCH₃, Z⁴ = Br
 Z² = OCH₃, Z⁴ = Br
 Z² = Br, Z⁴ = OCH₃
 Z² = OCH₃, Z⁴ = CN
 Z³ = NO₂, Z⁴ = OCH₃
 Z² = COCH₃, Z⁴ = CH(CH₃)₂
 Z³ = COCH₃, Z⁴ = OCH₃

рацемат
 рацемат
 рацемат
 рацемат
 рацемат
 (+)-енантиомер
 (-)-форма
 рацемат
 рацемат
 рацемат
 рацемат
 рацемат

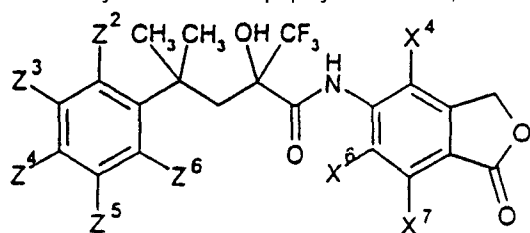
22. Сполуки загальної формули I за п. 1, а саме сполуки формули



де:

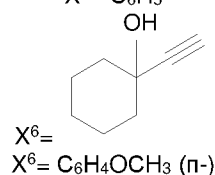
R ²	W	Z ⁿ (≠H)	Ізомерія
H	O		рацемат
H	O		(+)-форма
H	O		(-)-форма
CH ₃	O		рацемат
CH ₃	O		(+)-форма
CH ₃	O		(-)-форма
CH ₃	O	Z ⁴ = F	рацемат
CH ₃	O	Z ⁴ = F	(+)-форма
CH ₃	O	Z ⁴ = F	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	
H	CH ₂		
H	OCH ₂		

23. Сполуки загальної формули I за п. 1, а саме сполуки формули



де:

Xⁿ(≠H)
 X⁴ = CH=CH₂
 X⁶ = CH=CH₂
 X⁶ = C(OC₂H₅)=CH₂
 X⁶ = C≡C-CH₂OH
 X⁶ = C₆H₅

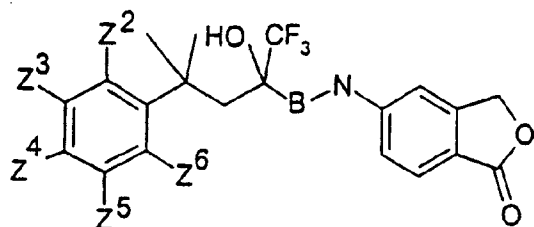


X⁶ =
 X⁶ = C₆H₄OCH₃ (п-)

Z³ = CH=CH₂
 Z³ = C₂H₅
 Z³ = COCH₃
 Z³ = CN
 Z⁴ = CH=CH₂

$Z^4 = \text{COCH}_3$.

24. Сполуки загальної формули I за п. 1, а саме сполуки формули



де:

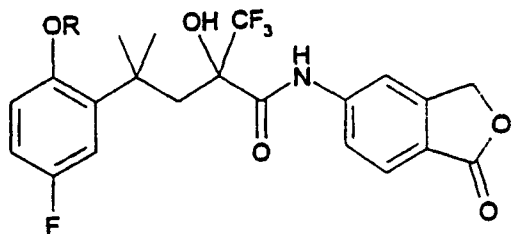
B	Z ⁿ (#H)
C=O	Z ² = OH
C=O	Z ⁴ = OH
C=O	Z ² =Z ⁵ = OH
C=O	Z ² = OH, Z ⁵ = CH ₃
C=O	Z ² = OH, Z ⁵ = CH ₃
C=O	Z ² = OH, Z ⁵ = CH ₃
C=O	Z ² = OH, Z ⁴ = F
C=O	Z ² = OH, Z ⁵ = F
C=O	Z ⁴ = OH, Z ² = F
C=O	Z ² = OH, Z ⁵ = Cl
CH ₂	Z ² = OH, Z ⁵ = F
CH ₂	Z ² = OH, Z ⁵ = F
CH ₂	Z ² = OH, Z ⁵ = F
C=O	Z ² = OH, Z ⁴ = Br
C=O	Z ³ = NO ₂ , Z ⁴ = OH
C=O	Z ³ = Cl, Z ⁴ = OH
C=O	Z ³ = Br, Z ⁴ = OH

Ізомерія

рацемат
(+)-форма
(-)-форма

рацемат
(+)-форма
(-)-форма
рацемат
рацемат
рацемат
рацемат.

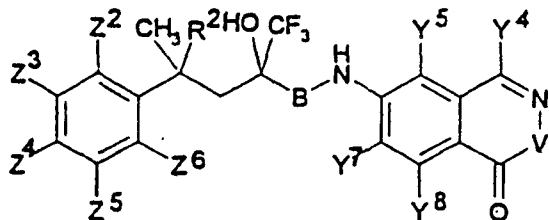
25. Сполуки загальної формули I за п. 1, а саме сполуки формули



де:

R	Ізомерія
CH(CH ₃) ₂	рацемат
CH ₂ CH=CH ₂	рацемат
CH ₂ C≡CH	рацемат
CH ₂ CN	рацемат
CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	рацемат
CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	(-)-форма
CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	(+)-форма.

26. Сполуки загальної формули I за п. 1, а саме сполуки формули



де:

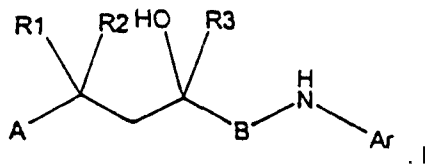
R ²	V	Z ⁿ (#H)	B	Y ⁿ (#H)	Ізомерія
H	O		C=O	Y ⁴ = CH ₃	рацемат
H	O		C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	рацемат
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ = CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ = CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	рацемат
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(+)-форма
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	рацемат

CH ₃	O	Z ² = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(+)-форма
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	рацемат
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(+)-форма
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = Cl	C=O	Y ⁴ = CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = Cl	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = Cl	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O	Z ⁴ = CH ₃	C=O	Y ⁴ = CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ⁴ = CH ₃	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	рацемат
CH ₃	O	Z ⁴ = CH ₃	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(-)-форма
CH ₃	O	Z ⁴ = CH ₃	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(+)-форма
CH ₃	O	Z ⁴ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O	Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ = CF ₃	
CH ₃	NH		C=O	Y ⁴ = CH ₃	
CH ₃	NCH ₃		C=O	Y ⁴ = CH ₃	
CH ₃	O	Z ² = OH, Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ² = OH, Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(+)-форма
CH ₃	O	Z ² = OH, Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(-)-форма
CH ₃	O	Z ² = OH, Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	рацемат
CH ₃	O	Z ³ = NO ₂ , Z ⁴ = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = CH ₃	рацемат
H	O		CH ₂	Y ⁴ = CH ₃	рацемат
CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ = CH ₃	рацемат
CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ = C ₂ H ₅	рацемат.

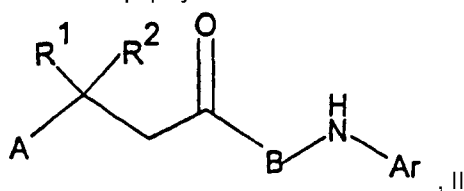
27. Фармацевтичний препарат, який містить принаймні одну сполуку загальної формули I за п. 1, а також фармацевтично прийнятний носій.

28. Сполуки загальної формули I за п. 1 для виготовлення фармацевтичних препаратів.

29. Спосіб одержання сполук загальної формули I



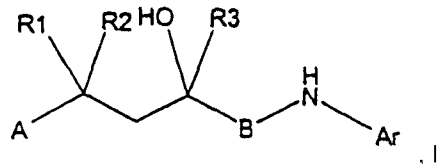
де A, B, Ar, R¹, R², а також R³ мають вказані в п. 1 значення, який **відрізняється** тим, що карбонільну сполуку загальної формули II



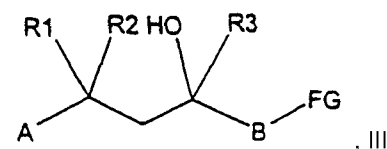
де A, B, Ar, R¹ і R² мають зазначені для формули I значення, піддають взаємодії зі сполукою загальної формули C_nF_{2n+1}-SiR³, де R³ має зазначені для загальної формули I значення, у присутності каталізатора або з алкілметалічною сполукою, наприклад, реагентом Гриньяра або літіїалкілом, з одержанням сполуки загальної формули I.

30. Спосіб за п. 29, який **відрізняється** тим, що каталізатором служить фторидна сіль або карбонат лужного металу.

31. Спосіб одержання сполук загальної формули I



де A, B, Ar, R¹, R², а також R³ мають вказані в п. 1 значення, який **відрізняється** тим, що сполуки загальної формули III

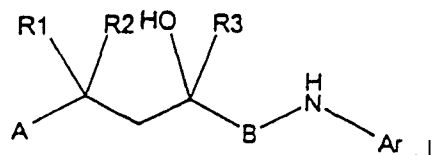


де A, B, R¹, R² і R³ мають вказані для загальної формули I значення, а FG означає групу, що відходить, піддають взаємодії зі сполукою формули Ar-NH-R¹¹, де R¹¹ означає атом водню або C₁-C₅алканоїльну групу, а Ar має подані для загальної формули I значення, і потім, у разі потреби, відщеплюють залишок R¹¹.

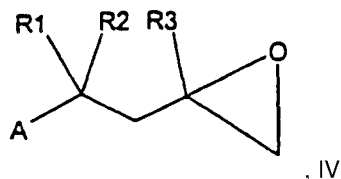
32. Спосіб за п. 31, який **відрізняється** тим, що група FG, що відходить, у сполуці загальної формули III являє собою атом хлору, бромово або йоду, тозилатний або мезилатний залишок або C₁-C₄перфторалкілсульфоніоксизалишок.

33. Спосіб за п. 32, який **відрізняється** тим, що сполука загальної формули III являє собою хлорангідрид кислоти, який проміжно утворюють з відповідної карбонової кислоти.

34. Спосіб одержання сполук загальної формули I



де A, Ar, R¹, R², а також R³ мають зазначені в п. 1 значення, а B означає -CH₂-групу, який **відрізняється** тим, що сполуки загальної формули IV

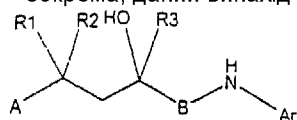


де A, R¹, R² і R³ мають подані для формули I значення, піддають взаємодії зі сполукою формули Ar-NH-R¹¹, де R¹¹ і Ar мають вказані в п. 23 значення, і потім, у разі потреби, відщеплюють залишок R¹¹.

Даний винахід стосується нестероїдних сполук, які мають високу гестагенну активність.

Поряд із великою кількістю стероїдних сполук із гестагенною дією, відомі також гестагени, які не є стероїдами (наприклад, з EP 0253500 B1 і WO 94/01412, стор. J. Med. Chem. 38 (1995), 4878).

Зокрема, даний винахід стосується сполук загальної формули I



в якій

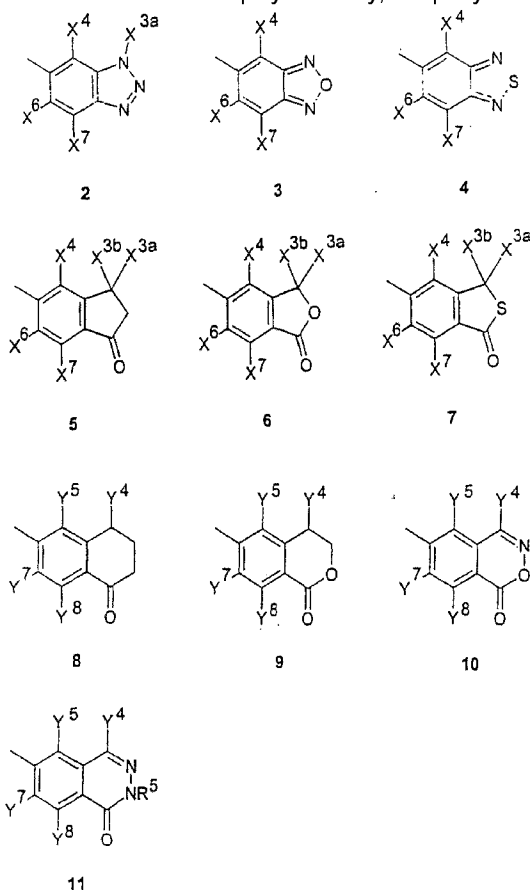
R і R є однаковими або відмінними і позначають атом водню, C₁-C₅алкільну групу або атом галогену, а також разом із C-атомом ланцюга утворюють кільце, що має загалом 3-7 членів,

R позначає C₁-C₅алкільну групу або частково або повністю фторовану C₁-C₅алкільну групу,

A позначає моно- або біциклічне ароматичне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома залишками, вибраними з атомів галогену, C₁-C₅алкільних груп, C₂-C₅алкенільних груп -CR⁵=CR⁶ R⁷, де R⁵, R⁶ і R⁷ є однаковими або відмінними і, незалежно одне від одного, позначають атоми водню або C₁-C₅алкільні групи, гідроксигруп, гідроксигруп, які несуть C₁-C₁₀ацильну групу, C₃-C₁₀карбалкоксіалкільну групу, C₂-C₅ціаналкільну групу, незаміщену або заміщену C₃-C₁₀алільну групу, незаміщену або заміщену C₃-C₁₀пропаргільну групу, C₂-C₅алкоксіалкільну групу, частково або повністю заміщену атомами фтору C₁-C₅алкільну групу, а також вибраними з ціано- або нітрогрупи, C₁-C₅алкоксигруп, C₁-C₅алкілтіогруп, моно- або дизаміщених C₁-C₁₀аміногруп або частково або повністю фторованих C₁-C₅алкільних груп, або позначає далі складноефірну групу -COOR⁴, де R⁴ являє собою C₁-C₅алкільну групу, або позначає також алкенільну групу -CR⁵=CR⁶R⁷, де R⁵, R⁶ і R⁷ є однаковими або відмінними і, незалежно одне від одного, позначають атоми водню, атоми галогену, арильні залишки або C₁-C₅алкільні групи, алкінільну групу -C≡CR⁵, де R⁵ являє собою атом водню або C₁-C₅алкільну групу, або означають частково або повністю фторовану C₁-C₅алкільну групу,

B позначає карбонільну або CH₂-групу,

Ar позначає кільцеву систему, вибрану з такої групи загальних субформул 2-11

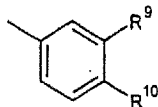


де

залишки X^{3a}, X⁴, X⁶, X⁷ (у субформулі 2), X⁴, X⁶, X⁷ (у субформулах 3 і 4),

X^{3a}, X^{3b}, X⁴, X⁶, X⁷ (у субформулах 5, 6 і 7) або Y⁴, Y⁵, Y⁷, Y⁸ (у субформулах 8, 9, 10 і 11) є однаковими або відмінними й вибрані з атомів водню, C₁-C₅алкільних груп, які додатково можуть містити ще й гідроксигруп, необов'язково етерифіковану C₁-C₅алкільною групою до простого ефіру або C₁-C₅алканойльною групою до складного ефіру, частково або повністю фторованих C₁-C₅алкільних груп, C₂-C₅алкенільних груп -CR⁵=CR⁶R⁷, де R⁵, R⁶ і R⁷ мають вищевказані значення, алкінільних груп -C≡CR⁵, де R⁵ має вищевказані значення, залишки X^{3a} і X^{3b} далі разом із C-атомом сконденсованої з бензольним ядром кільцевої системи 5, 6 або 7 можуть утворювати кільце, що має загалом 3-7 членів, і, крім того, значення залишків X⁴, X⁶, X⁷ (у субформулах 2, 3, 4, 5, 6 і 7) або Y⁴, Y⁵, Y⁷, Y⁸ (у субформулах 8, 9, 10 і 11) вибрані з атомів галогену,

гідроксигруп, C₁-C₅алкоксигруп або C₁-C₅алканойльних груп, далі, у тому випадку, коли В у загальній формулі I означає CH₂-групу, Ar додатково являє собою фенільний залишок загальної субформули 12



в якій R⁹ і R¹⁰ є однаковими або відмінними і позначають ціаногруп, нітрогруп, атом галогену, C₁-C₅алкільну груп, C₁-C₅алкоксигруп, частково або повністю фторовану C₁-C₅алкільну груп, C₁-C₅алкілтіогруп, C₁-C₅алкілсульфінільну груп або C₁-C₅алкілсульфонільну груп, а також у тому випадку, коли В означає CH₂-групу, фізіологічно прийнятні солі сполук загальної формули I із кислотами.

Сполуки за винаходом відрізняються від відомих нестероїдних сполук із гестагенною дією зразком заміщення за арильним залишком, розташованим справа в загальній формулі I. У поданих сполуках Ar цього разу позначає сконденсовану з бензольним ядром біциклічну кільцеву систему, тоді як у структурах сполук, поданих у заявці EP 0253500 B1 і аналізованих як ті, що стосуються найближчого рівня техніки, у зазначеному положенні міститься одно-, дво- або триразово заміщений фенільний залишок.

Пропоновані у винаході сполуки загальної формули I, завдяки наявності асиметричних центрів, можна подати у формі різних стереоізомерів. Як рацемати, так і подані стереоізомери є об'єктом даного винаходу.

Замісники в сполуках загальної формули I, зазначені у вигляді груп, можуть мати відповідно такі значення.

C₁-C₅алкільні групи можуть являти собою переважно металъну, етильну, н-пропільну, ізопропільну, н-, ізо-, трет-бутильну груп або н-пентильну, 2,2-диметилпропільну або 3-метилбутильну груп. Бажаніші з-поміж них метильна або етильна груп.

Атом галогену може являти собою атом фтору, хлору, броду або іоду. Бажаними в даному випадку є фтор, хлор або бром.

У тому випадку, коли R₁ і R₂ разом із С-атомом ланцюга утворюють 3-7-членне кільце, у бажанішому варіанті таким є, наприклад, циклопропільне, -бутильне, -пентильне або -гексильне кільце. Краще з них циклопропільне кільце.

Як частково або повністю фторована C₁-C₅алкільна груп можуть розглядатися вищезазначені перфторовані алкільні групи, а з них у свою чергу - насамперед трифторметильна або пентафторетильна груп; як частково ж фторовані алкільні групи прийнятні, наприклад, 5,5,5,4,4-пентафторпентильна або 5,5,5,4,4,3,3-гептафторпентильна груп.

C₂-C₅алкенільна груп може являти собою, наприклад, вінільну, алільну або 2,3-диметил-2-пропенільну груп; у тому випадку, коли ароматичний радикал А заміщений алкенільною групою, кращою є вінільна груп.

C₂-C₅карбалкоксіалкільна груп може являти собою, наприклад, карбоксиметильну, трет-бутоксиметильну або етоксиметильну груп; з них дві кращі названо першими.

Із представників C₂-C₅ціаналкільної групи можна назвати ціанметил, а також 1- і 2-ціанетил; бажаніший з них ціанметил.

C₃-C₁₀алільна груп являє собою переважно незаміщену алільну груп; у випадку ж заміщеної алільної групи можна назвати як приклади 1-метилаліл, 1,1-диметилаліл, 2-метилаліл, 3-метилаліл, 2,3-диметилаліл, 3,3-диметилаліл, цінаміл і 3-циклогексилаліл.

Із представників C₃-C₁₀пропаргільної групи можна назвати, серед інших, незаміщену пропаргільну, метилпропаргільну, 3-метилпропаргільну, 3-фенілпропаргільну або 3-циклогексилпропаргільну груп; бажанішою є незаміщена пропаргільна груп.

C₂-C₅алкоксіалкіл може являти собою, наприклад, метоксиметил, етоксиметил або 2-метоксіетил.

Представники C₁-C₅алкоксигрупи вибрано з таких груп, як метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-, ізо-, трет-бутокси або н-пентокси, 2,2-диметилпропокси або 3-метилбутокси. Кращі з них метокси- або етоксигруп.

C₁-C₅перфторалкоксигрупи являють собою відповідні перфторовані залишки вищевказаних C₁-C₅-алкоксигруп.

Моно- або біциклічне ароматичне кільце А, яке може заміщатися, являє собою карбоциклічний або гетероциклічний арильний залишок. У першому випадку йдеться, наприклад, про фенільний або нафтильний залишки, переважно про фенільний залишок. Як гетероциклічний же залишок може розглядатися, наприклад, моноциклічний гетероциклічний залишок, зокрема тієніл, фурил, піраніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тіазоліл, оксазоліл, фуразаніл, піролініл, імідазолініл, піразолініл, тіазолініл, триазоліл, тетразоліл, а саме всі можливі ізомери стосовно положення гетероатомів. Бажанішим як гетероарильний залишок А є тієнільний залишок.

Для R⁴, що позначає C₁-C₅алкільну груп в складноефірній групі -COOR⁴, бажаними метильна, етильна н- або ізопропільна груп.

Як C₁-C₅алкільна груп, що служить для етерифікації гідроксигруп до простого ефіру, можуть розглядатися вищеназвані алкільні групи, насамперед, метильна або етильна груп.

Як C₁-C₅алканойльна груп, що служить для етерифікації гідроксигруп до складного ефіру, можуть розглядатися формільна, ацетильна, пропіонільна, бутирильна, ізобутирильна, валерильна або ізовалерильна або півалоїльна груп; краща з них ацетильна груп.

Як C₁-C₁₀ацильна груп, що служить для етерифікації гідроксигруп до складного ефіру, можна назвати, наприклад, вищевказані алканойльні групи, бажано, у свою чергу, ацетильну груп, або бензоїльну, толуоїльну, фенілацетильну, акрилоїльну, цинамоїльну або циклогексилкарбонільну групи.

У тому випадку, коли X^{3a} і X^{3b} разом із С-атомом сконденсованої з бензольним ядром кільцевої системи утворюють 3-7-членне кільце, останнє являє собою, наприклад, циклопропільне, -бутильне, -пентильне або -гексильне кільце. Краще з них циклопропільне кільце.

Як C₁-C₅алканойоксигрупи для X⁴, X⁶, X⁷, Y⁴, Y⁵, Y⁷ або Y⁸ можуть розглядатися формілокси-, ацетокси-, пропіонілокси-, бутирилокси-, ізобутирилокси-, валерилокси-або ізовалерилоксигрупи; краща з них ацетоксигрупа.

C₁-C₅алкіл у C₁-C₅алкілтіо-, C₁-C₅алкілсульфінільній або C₁-C₅алкілсульфонільній групі може включати вищезазначені C₁-C₅алкільні групи.

У тому випадку, коли сполуки загальної формули I (В позначає —CH₂—) подано у вигляді солей, ці солі можна утворювати у формі гідрохлориду, сульфату, нітрату, тартрату або бензоату.

Якщо сполуки за винаходом подано у вигляді рацемічних сумішей, то спеціаліст у даній галузі техніки за допомогою відомих йому методів поділу рацематів може розділяти їх, одержуючи в результаті чисті, оптично активні форми. Так, наприклад, рацемічні суміші можна розділяти за допомогою хроматографії на вже самому по собі активному носії (CHIRALPAK AD[®]) на чисті ізомери. Можливий також інший варіант, а саме: вільну гідроксигрупу в рацемічній сполуці загальної формули I етерифікувати оптично активною кислотою до складних ефірів і одержані діастереомерні ефіри розділити шляхом фракційної кристалізації або за допомогою хроматографії, а розділені ефіри обмиляти, відповідно, до одержання у результаті оптично чистих ізомерів. Як оптично активна кислота може використовуватися, наприклад, мигдальна кислота, камфорсульфонова кислота або винна кислота.

Бажані, відповідно до даного винаходу, такі сполуки загальної формули I, в яких

R¹ і R² є однаковими або відмінними і позначають атом водню, металну або етильну групу або ж разом із С-атомом ланцюга утворюють циклопропільне кільце і/або

R³ позначає C₁-C₅перфторалкільну групу і/або

А являє собою бензольне, нафталінове або тіофенове кільце, що необов'язково заміщене одним або декількома залишками, вибраними з атомів фтору, атомів хлору, атомів бром, металних груп, етильних груп, (CH₂)_n-групи (де n=3, 4, 5), яка з двома суміжними С-атомами ароматичного радикала А утворює кільце з n+2 членами і може містити ненасиченості, вінілових груп, гідроксигруп, метоксигруп і етоксигруп, і/або

X^{3a} позначає атом водню або C₁-C₅алкільну групу, або

X^{3a} і X^{3b} є однаковими або відмінними і позначають атом водню або C₁-C₅алкільну групу і/або

X⁴, X⁶ і X⁷ є однаковими або відмінними і, незалежно одне від одного, позначають атом водню або атом галогену і/або

Y⁴ позначає C₁-C₅алкільну групу або C₁-C₅перфторалкільну групу і/або

Y⁵, Y⁷ і Y⁸ є однаковими або відмінними і, незалежно одне від одного, позначають атом водню або атом галогену, а інші замісники мають усі зазначені для формули I значення.

Крім того, кращі ті сполуки загальної формули I, в яких А_g являє собою кільцеву систему субформул 6,7, 10 або 11.

Особливо бажаними, відповідно до винаходу, є такі конкретні сполуки:

4-бром-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)фталід,
6-бром-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)фталід,
5-(2-гідрокси-4-метил-2-пентафторетил-4-фенілвалероїламіно)фталід,
5-[2-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,
5-[2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,
5-[2-гідрокси-4-(2-гідроксифеніл)-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,
5-[4-(2-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,
5-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,
5-[4-(4-хлорфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,
5-[4-(4-бромфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,
5-[2-гідрокси-4-метил-4-(4-толіл)-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,
5-[2-гідрокси-4-метил-4-(3-толіл)-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,
5-[4-(4-ціанфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід,
5-[4-(3,4-диметилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід,
5-[4-(3,5-диметилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід,
5-[2-гідрокси-4-(2-метокси-5-метилфеніл)-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід,
5-[4-(5-хлор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід,
5-[4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід,
5-[2-гідрокси-4-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід,
5-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід,
5-[4-(2-фтор-4-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід,
5-[4-(3-фтор-4-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід,
5-(2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)фталід,
5-[2-гідрокси-4-(2-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід,
5-[4-(5-хлор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід,
5-(2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилпентиламіно)фталід,
5-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентиламіно]фталід,
5-[4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентиламіно] фталід,
6-ацетил-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)фталід,
5-[4-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід,
5-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід,
6-(3-гідрокси-3-метил-1-бутиніл)-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно) фталід,
6-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
6-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)-4-трифторметил-2,3-бензоксазин-1-он,
4-етил-6-(2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилпентиламіно)-2,3-бензоксазин-1-он,

4-етил-6-[2-гідрокси-4-(2-метоксибеніл)-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-2,3-бензоксазин-1-он,
 6-[2-гідрокси-4-(2-метоксибеніл)-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
 4-етил-6-[2-гідрокси-4-метил-4-(4-метилбеніл)-2-трифторметилвалероїламіно]-2,3-бензоксазин-1-он,
 6-[4-(4-бромбеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-етил-2,3-бензоксазин-1-он,
 4-етил-6-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-2,3-бензоксазин-1-он,
 6-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
 1-(4-нітро-3-трифторметиланіліно)-4-беніл-2-трифторметил-2-пентанол,
 5-(2-гідрокси-4,4-диметил-2-трифторметил-5-гексеноїламіно)фталід, 5-[2-гідрокси-3-(1-фешлциклопрошл)-2-трифторметилпротоніламіно]фталід,
 12
 5-[2-гідрокси-3-(1-бенілциклобутил)-2-трифторметилпропіоніламіно]фталід,
 5-[2-гідрокси-3-(1-бенілциклогексил)-2-трифторметилпропіоніламіно] фталід,
 6-(2-гідрокси-2,4-диметил-4-бенілвалероїламіно)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
 5-[4-(3-хлор-4-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід.

До бажаніших належать також сполуки, подані в таблицях 7-15.

Усі зазначені сполуки особливо бажаніші у формі оптичних антиподів або розділених діастереомерів.

У тесті на зв'язування з гестагеним рецептором, який проводили для виявлення гестагенної ефективності з використанням цитозолу з гомогенату матки кролика і ^3H -прогестерону як еталонної субстанції, нові сполуки проявили високий ступінь до дуже високого ступеня спорідненості з гестагеним рецептором (див. таблицю 1). На додаток до своєї гестагенної ефективності, ступінь проявлення якої, залишаючись в усіх випадках на високому рівні, був різним залежно від відповідно тестованої сполуки загальної формули I, нові сполуки відрізняються також більш-менш сильно вираженою спорідненістю і з андрогеним рецептором. Тест на зв'язування з андрогеним рецептором з метою виявлення андрогенної дії проводили з використанням цитозолу з гомогенату простати пацюка і ^3H -метилтриєнолону як еталонної субстанції.

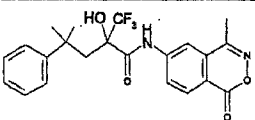
Таким чином, нові сполуки в порівнянні з гестагеними сполуками із заявки EP 0253500 B1 являють собою сполуки досконалого іншого комбінованого типу, оскільки мають змішану гестагенну і андрогенну дію (див. таблицю 1).

При цьому для пропонованих сполук загальної формули I розглядаються всі три нижченаведені можливі випадки, які класифікуються в контексті даного винаходу на основі конкурентних чинників за прогестеронним рецептором (KF_{Prog}) і андрогеним рецептором (KF_{Andro}) таким способом:

- 1) сполуки з вираженішою гестагенною і менше вираженою андрогенною дією ($\text{KF}_{\text{Prog}} < 1$ і $\text{KF}_{\text{Andro}} > 5$);
- 2) сполуки з вираженішою андрогенною і менше вираженою гестагенною дією ($\text{KF}_{\text{Andro}} < 5$ і $\text{KF}_{\text{Prog}} > 1$);
- 3) сполуки з сильно вираженою гестагенною і сильно вираженою андрогенною дією ($\text{KF}_{\text{Prog}} < 1$ і $\text{KF}_{\text{Andro}} < 5$).

Таблиця 1

Приклад №	Структура	Конкурентний фактор (еталонна субстанція ^3H -прогестерон)
(*) ($t_{\text{пл}}$ 141-142°C)		17
(*) ($t_{\text{пл}}$ 161°C)		2.0
65		0.17
104		0.1

Приклад №	Структура	Конкурентний фактор (еталонна субстанція ³ H-прогестерон
106		0,55

Примітка:

(*) EP 0253500 B1, приклад 2.

Залежно від їхньої класифікації, відповідно до 1), 2) або 3), нові сполуки можуть застосовуватися, відповідно до винаходу, для різних медичних або фармацевтичних цілей.

Зазначені в 1) сполуки із сильніше вираженою гестагенною і менше вираженою андрогенною дією являють собою високоефективні гестагени, які, подібно до вже відомих численних гестагенних сполук, придатні для застосування з метою збереження вагітності як при їх парентеральному, так і при оральному введенні. У сполученні з естрогеном із них можна виготовляти комбіновані препарати, які можуть застосовуватися як протизачаткові засоби і для лікування болісних станів під час клімаксу. Завдяки їхній високій гестагенній ефективності нові, зазначені в 1) сполуки загальної формули I можуть використовуватися, наприклад, індивідуально або ж у поєднанні з естрогенами в препаратах, призначених для контрацепції. У той же час, для цих нових сполук не виключаються й усі інші можливості застосування, відомі на сьогодні при використанні гестагенів (див., наприклад, "Kontrazeption mit Hormonen", автори Hans-Dieter Taubert і Herbert Kuhl, вид-во Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1995).

Відповідне дозування можна визначати звичайним способом, виявляючи, наприклад, біоеквівалентність, зокрема в тесті на збереження вагітності, у порівнянні з яким-небудь відомим гестагеном при призначенні з конкретною метою, наприклад, у кількості, біоеквівалентній 30-150мкг левоноргестрелу у разі контрацепції. Добове дозування зазначених у 1) сполук за винаходом в контрацептивних препаратах у бажаному варіанті має становити 0,01-2мг. Гестагенні і естрогенні активні компоненти, які входять до складу контрацептивних препаратів, бажано призначати для спільного орального приймання. Добову дозу бажано передбачати для одноразового прийняття.

Як естрогени прийнятні всі природні і синтетичні сполуки, які, як відомо, мають естрогенну ефективність. Як природні естрогени придатні для використання насамперед естрадіол, а також його складні ефіри з пролонгованою дією, такі, як валерат і подібні до нього, або естриол. Кращі, однак, синтетичні естрогени, такі, як етинілестрадіол, 14 α ,17 α -етано-1,3,5(10)-естратриєн-3,17 β -діол (WO 88/01275), 14 α , 17 α -етано-1,3,5(10)-естратриєн-3,16 α ,17 β -триол (WO 91/08219) або 15,15діалкільні похідні естрадіолу і насамперед слід назвати з них 15,15диметилестрадіол (WO 95/04070). Як синтетичний естроген кращий етинілестрадіол. Як естрогени для спільного використання із зазначеними в 1) сполуками загальної формули I прийнятні, які стали порівняно недавно відомими, естратриєн-3-амідосульфони (WO 96/05216 і WO 96/05217), що є похідними естрадіолу або етинілестрадіолу, і які відрізняються низькою гепатичною естрогенністю. Насамкінець можна назвати ще й 14 α , 15 α -метиленстероїди з ряду естрнів і насамперед 14 α , 15 α -метилен-17 α -естрадіол, а також відповідні похідні 3-амідосульфону. Естроген рекомендується призначати в кількості, що відповідає 0,01-0,05мг етинілестрадіолу.

Нові сполуки загальної формули I, зазначені в 1), можуть використовуватися також у препаратах, призначених для лікування гінекологічних розладів і для замісної терапії. Завдяки своїм позитивним властивостям ці сполуки, відповідно до винаходу, дають дуже хороші результати при лікуванні болісних станів у передменструальний період, таких, як головні болі, депресивна дисфорія, затримка води і мастодинія.

Добова доза при лікуванні таких передменструальних болісних станів становить приблизно 1-20мг.

Аналогічно до інших відомих гестагенів, нові сполуки можуть служити також ефективним засобом для лікування ендометріозу.

І, нарешті, ці нові сполуки можуть застосовуватися також як гестагенні компоненти у розроблених останнім часом сумішах для контролю жіночої безплідності, які відрізняються тим, що в них використовується додатково конкурентноспроможний антагоніст прогестерону (див. H.B.Croxatto і A.M.Salvatierra "Female Contraception and Male Fertility Regulation", за редакцією Runnebaum, Rabe і Kiesel, том 2, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, вид-во Parthenon Publishing Group, 1991, стор.245; заявки WO 93/17686, WO 93/21927, патент США 5521166). Дозування слід вибирати в зазначених вище кількостях; суміш можна готувати аналогічно до традиційних ОС-препаратів. Названий додатковий конкурентний антагоніст прогестерону можна вводити необов'язково одночасно, а послідовно.

Ті сполуки загальної формули I, які можна віднести до зазначених вище в 2) і 3), тобто сполуки, які мають у будь-якому випадку сильну андрогенну дію (андрогенні гестагени), можуть використовуватися для виготовлення фармацевтичних препаратів для контролю чоловічої фертильності.

Нині, з ініціативи Всесвітньої організації охорони здоров'я, проводяться численні дослідження контрацептивної ефективності на чоловіках при комбінованому використанні орально ввідного гестагену (медроксипрогестерону ацетат у депо-формі, левоноргестрелу складний ефір, ципротерону ацетат) і парентерально ввідного андрогену (тестостерону енантат). На відміну від цього, контроль фертильності в чоловіків можна здійснювати за допомогою однієї лікарської форми, що містить пропоновані сполуки у відповідному дозуванні, а саме призначуваної для орального або черезшкірного введення.

Крім того, сполуки за винаходом з андрогенною дією можна застосовувати для чоловіків старшого віку як засоби гормонозамісної терапії (ГЗТ).

Ті сполуки загальної формули I, що підпадають скоріше під класифікацію, зазначену в 2), тобто сполуки з

бажано андрогенною і більш слабкою гестагенною дією, можуть використовуватися для гормонотерапії чоловіків. За допомогою цих сполук можна випускати препарати, призначені для лікування гіпергонадізму (гіпергеніталізму) або для лікування чоловічої безплідності і порушень потенції.

При використанні сполук за винаходом з метою контролю чоловічої фертильності і лікування вищевказаних болісних станів і розладів, пов'язаних із дією андрогенів, пропонувані сполуки застосовують у дозуванні, еквівалентному за їхньою дією до кількостей тестерону енантату щодо рекомендацій ВОЗ, відповідно в дозуванні, уже практикованому при використанні сполук в андрогенній терапії. Під еквівалентними за їхньою дією кількостями розуміють такі кількості, які забезпечують ефект, порівнянний із досягнутим у тесті на андрогенну дію, який проводився на насінних пухирцях і/або простаті пацієнта (тест за Гершбергером).

Для ГЗТ чоловіків замісна доза тестостерону енантату становить на сьогодні приблизно 10мг/добу.

Відповідно до даних ВОЗ, одержаних при дослідженні чоловічої фертильності, рекомендується застосовувати різні складні ефіри тестостерону (енантат, буциклат, ундеканат) у дозуваннях порядку 10-30 мг/доба.

Варто зазначити, що класифікація за трьома групами відповідно до винаходу, як це подано вище в 1), 2) і 3), з огляду на різні показання не є чітко визначеною і тому можливі відповідні варіанти. Конкретно, сполуки, які за своїми KF_{Prog} і/або KF_{Andro} розташовані ближче до меж кожної із зазначених груп, можна за своїми показаннями в однаковій мірі віднести і до суміжної групи.

Сполуки загальної формули I виявляють частково свою дію і щодо глюкокортикоїдного і/або мінералокортикоїдного рецептора.

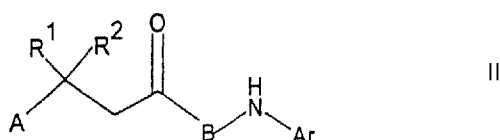
Фармацевтичні препарати на основі нових сполук виготовляють за відомою технологією, а саме: спочатку активна речовина, необов'язково разом з естрогеном, із звичайно використовуваними в галеніці носіями, розріджувачами, необов'язково зі смаковими добавками і т.ін. переробляється, відтак переводиться в потрібну лікарську форму. Для бажаного орального введення препарати доцільно випускати насамперед у вигляді таблеток, драже, капсул, пілюль, суспензій або розчинів. Для парентерального введення придатні насамперед олійні розчини, як, наприклад, розчини в кунжутовій, рициновій і бавовняній олії. З метою підвищення розчинності можна додавати речовини, сприятливі для такої розчинності, такі, наприклад, як бензилбензоат або бензиловий спирт.

Сполуки загальної формули I можна також безперервно, протягом певного проміжку часу вводити за допомогою так званої системи внутрішньоматкового звільнення активних речовин (ВМС; наприклад, системи MIRENA®); швидкість звільнення активної (активних) сполуки (сполук) вибирають при цьому таким чином, щоб забезпечити звільнення передбаченої добової дози в зазначених вище межах. Інша можливість полягає в тому, що субстанції за винаходом включають у систему, призначену для трансдермального введення, і таким чином уводять їх в організм.

Запропоновані у винаході сполуки загальної формули I можна одержати за нижчеописаною технологією:

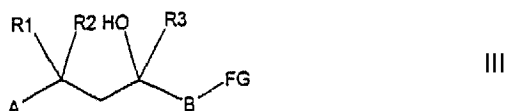
Спосіб одержання

1. Карбонільні сполуки загальної формули II



в якій A, B, Ar, R^1 і R^2 мають значення, вказані у формулі I, піддають взаємодії з сполукою загальної формули $C_nF_{2n+1} - SiR^3$ де R^3 має значення, вказані в загальній формулі I, у присутності каталізатора або з алкілметалічною сполукою, наприклад, реагентом Грин'єра або літіалкілом, з одержанням у результаті сполуки формули I. Як каталізатор прийняті фторидні солі або основні сполуки, такі, як карбонати лужних металів (див. Journ. Amer. Chem. Soc. III, стор. 393 (1989)).

2. Сполуки загальної формули III



в якій A, B, R^1 , R^2 і R^3 мають значення, вказані у формулі I, а FG позначає відхідну групу, піддають взаємодії із сполукам $Ar-NH-R^{11}$, де R^{11} позначає атом водню або C_1 - C_5 ацильну групу, а Ar має значення, вказане в загальній формулі I, при цьому потім необов'язково відщеплюють залишок R^1 , одержуючи в результаті сполуки формули I. У ході цієї реакції сполуку загальної формули III можна необов'язково утворювати тільки як проміжний продукт, вона може являти собою, наприклад, утворюваний на проміжній стадії з відповідної карбонової кислоти хлорангідрид кислоти. Як відхідні групи можна назвати, наприклад, атом хлору або бром у або тозилатний залишок.

3. Сполуки загальної формули IV



в якій A, R^1 , R^2 і R^3 мають значення, вказані у формулі I, піддають взаємодії із сполукам формули $Ar-NH-R^{11}$, де R^{11} і Ar мають вищевказані значення, при цьому потім необов'язково відщеплюють залишок R^{11} , одержуючи

в результаті сполуки формули I, де В являє собою CH_2 -групу.

4. Сполука формули I, яка містить у залишку А або в залишку Аг угруповання арил-Х, де арил являє собою ізоциклічний або гетероциклічний ароматичний радикал відповідно зі значеннями, вказаними при розшифровуванні формули I, а Х позначає атом бромовий чи йоду або групу $-\text{O}-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, де R^{12} позначає C_1 - C_5 перфторалкільну групу, за відомими методами піддають взаємодії з сполукою формули $\text{R}^{13}-\text{Y}$, де R^{13} позначає необов'язково заміщений арильний, етенільний або етинільний залишок, а Y позначає атом водню (Journ. Org. Chem, 43, стор.2947 (1978)), або позначає групу $\text{B}(\text{O}-\text{R}^{14})_2$ (Journ. Org. Chem. 58, стор.2201 (1993)) або групу $\text{Sn}(\text{R}^{15})_3$ (Journ. Org. Chem. 52, стор.422 (1987)) при R^{14} і R^{15} , які являють собою фенільний залишок або C_1 - C_5 алкіл, а R^{14} може також являти собою водень, Mg-галоген або атом лужного металу, у присутності каталізатора на основі металу з одержанням у результаті сполуки арил- R^{13} .

5. У сполуці формули I, яка містить в А або Аг алкоксильний або ацилоксильний замісник, вивільняють OH -групу і необов'язково проведенням наступної реакції етерифікують до простого або складного ефіру, а потім, після перетворення на простий 1-феніл-5-тетразоліловий ефір, шляхом гідрування здійснюють процес повного виділення (Journ. Amer. Chem. Soc. 88, стор.4271 (1966)).

3 описаних вище варіантів способу придатними для одержання всіх сполук, які підпадають під загальну формулу I, придатні варіанти 1 і 2. За допомогою ж варіанта 3 способу можна одержувати сполуки загальної формули I, в якій В являє собою $-\text{CH}_2$ -групу. За допомогою варіантів 4 і 5 способу можна здійснювати функціоналізацію груп у вже наявних сполуках загальної формули I.

У разі потреби, сполуки, що одержують за одним із вищеописаних способів і в яких А являє собою необов'язково заміщене ароматичне кільце, можуть селективно заміщатися за цим ароматичним кільцем за допомогою відомих методів.

Як приклад можна назвати каталітичне гідрування багаторазових зв'язків, нітровані і галоїдовані.

Використовувані в прикладах вихідні матеріали одержують таким чином.

Одержання вихідних сполук

4-метил-4-феніл-2-оксвалеріанова кислота

Розчин Грин'єра, одержаний із 26,4г магнію і 162мл 2-метил-2-феніл-1-хлорпропану в 150мл діетилового ефіру, краплями додають при -30°C до 600мл діетилового ефіру щавлевої кислоти. Після закінчення 2год. реакційну суміш додають до розчину хлориду амонію, екстрагують діетиловим ефіром, сушать (Na_2SO_4) і фракціонують перегонкою, одержуючи 84г етилового ефіру ($t_{\text{кип}}$ $115-120^\circ\text{C}/0,03\text{гПа}$), який розчиняють у 1мл метанолу, змішують із 500мл 1М гідроксиду натрію і перемішують протягом 1,5год. при кімнатній температурі. Після випарювання метанолу у вакуумі залишок розподіляють між водою і діетиловим ефіром, водну фазу підкислюють соляною кислотою і екстрагують діетиловим ефіром. Після упарювання одержують 57г 4-метил-4-феніл-2-оксвалеріанової кислоти у вигляді густої олії.

4,4-диметил-2-оксо-5-гексенова кислота

3 50г метилового ефіру 3,3-диметил-4-пентенової кислоти шляхом омилення 10%-им їдким калі одержують 36г 3,3-диметил-4-пентенової кислоти у вигляді масла. Потім шляхом перемішування з тіонілхлоридом (20год., кімнатна температура) одержують хлорангідрид цієї кислоти, $t_{\text{кип}}$ $59^\circ\text{C}/30\text{гПа}$. 16г одержаного продукту перемішують протягом 4 днів із 15г триметилсиліциданіду і 0,16г іодиду цинку. Після перегонки одержують 13г нітрилу 4,4-диметил-2-оксо-5-гексенової кислоти, $t_{\text{кип}}$ $75-85^\circ\text{C}/30\text{гПа}$. 2г цього продукту з 0,6мл метанолу в 13мл гексану насичують хлористим воднем, охолоджуючи льодом, і через 2 год. змішують із водою. 3 гексанової фази після сушіння (Na_2SO_4) та упарювання одержують 0,558г метилового ефіру 4,4-диметил-2-оксо-5-гексенової кислоти, $t_{\text{кип}}$ $48^\circ\text{C}/0,003\text{гПа}$. 0,535 г цього ефіру омилюють 1,3мл 3н. натрового лугу, одержуючи 0,32г 4,4-диметил-2-оксо-5-гексенової кислоти у вигляді жовтуватої рідини.

3-(1-фенілциклобутил)-2-оксопропіонова кислота

10г 1-фенілциклобутанкарбонітрилу, розчиненого в 70мл толуолу, змішують при температурі в межах від -72 до -69°C з 56мл діізобутилалюмогідриду в толуолі (1,2-молярний розчин). Після витримування суміші протягом 4год. при -75°C до неї краплями додають 30мл етилацетату. Після нагрівання до кімнатної температури до суміші ще раз додають етилацетат, а також воду. Потім фільтрують крізь кізельгур, органічну фазу відокремлюють, сушать (Na_2SO_4) і упарюють. Після хроматографії на силікагелі (гексан із 0-10% етилацетату) одержують 7,6 г 1-фенілцикло-бутанкарбальдегіду. 3 г цього продукту розчиняють у 10 мл тетрагідрофурану і при 0°C краплями додають до розчину, що попередньо був одержаний за допомогою змішання при 0°C 5г триетил-2-етоксифосфоноацетату в 70мл тетрагідрофурану з 10,3мл 2-молярного розчину діізопропіламіді літію в тетрагідрофурані/гептані/етилбензолі. Після витримування протягом 20год. при кімнатній температурі до реакційної суміші додають воду, екстрагують етилацетатом, сушать (Na_2SO_4) і упарюють. 2г цього сирового продукту омилюють 28мл 1н. натрового лугу. Таким шляхом одержують 1,32г кислоти, яку при інтенсивному перемішуванні з 25мл 1-молярної сірчаної кислоти витримують із нагріванням протягом 20год. при 90°C Після екстрагування діетиловим ефіром, сушіння (Na_2SO_4) і упарювання одержують 0,89г 3-(1-фенілциклобутил)-2-оксопропіонової кислоти у вигляді жовтуватого масла.

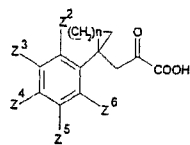
3-[1-(2-метоксифеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонова кислота

Згідно з методикою, описаною в J. Org. Chem. 40, (1975), 3497, піддають взаємодії 16,7г 2-метоксифенілацетонітрилу, 158мл триізопропіламіді літію (2-молярний розчин) і 46,7мл 1,2-дихлоретану в 96мл тетрагідрофурану з 58,6мл триаміді гексаметилфосфорної кислоти. У результаті одержують 5,6г 1-(2-метоксифеніл) циклопропілкарбонітрилу, $t_{\text{кип}}$ $104-115^\circ\text{C}/0,1\text{мбар}$, наступні перетворення якого проводять аналогічно до методики, описаної для 3-(1-фенілциклобутил)-2-оксопропіонової кислоти.

Таким шляхом одержують 3-[1-(2-метоксифеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонову кислоту у вигляді олії.

Аналогічно до методики, описаної для 3-(1-фенілциклобутил)-2-оксопропіонової кислоти і 3-[1-(2-метоксифеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонової кислоти, одержують кислоти, подані в таблиці 2.

Таблиця 2



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

3-(1-фенілциклопропіл)-2-оксопропіонова кислота

Одержують аналогічно до методики, описаної для 3-(1-фенілциклобутил)-2-оксопропіонової кислоти.

3-(1-фенілциклогексил)-2-оксопропіонова кислота

Одержують аналогічно до методики, описаної для 3-(1-фенілциклобутил)-2-оксопропіонової кислоти.

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

4,2мл 0,6-молярного розчину 3-метоксифенілмагнієброміду в тетрагідрофурані змішують при -70°C з 257мг комплексу броміду міді з диметилсульфідом, а потім перемішують протягом 20хв. при -40° С Реакційну суміш знову прохолоджують до -70°C і повільно додають 0,33мл 1,3-диметилтетрагідро-2-1Н-піримідинону і суміш, що складається з 400мг метилового ефіру 4-метил-2-оксо-3-пентенової кислоти (Liebigs Annalen 1974, 477) і 0,71мл триметилхлорсилану в 3,5мл тетрагідрофурану Після цього перемішують протягом 1год. при -70°C, відтак нагрівають до кімнатної температури. Далі додають 2н. соляну кислоту і етилацетат і етилацетатну фазу відокремлюють, а потім її упарюють і залишок розчиняють у 5мл дихлорметану. Додавши 200мг тетрабутиламошфториду, реакційну суміш залишають стояти на одну годину при кімнатній температурі, а потім промивають водою і дихлорметанову фазу сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Після хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (97:3) одержують 63 мг метилового ефіру 4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-оксовалеріанової кислоти, яку змішують із 1 мл розчину (10%-ного) гідроксиду калію в метанолі. Через 45хв. реакційну суміш упарюють, залишок розчиняють у воді і екстрагують діетиловим ефіром. Водну фазу потім підкислюють 6н. соляною кислотою і екстрагують діетиловим ефіром. Діетилову фазу сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Таким шляхом одержують 50мг 4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-оксовалеріанової кислоти.

2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалеріанова кислота

Із 1,5г магнію і 10г 2-метил-2-фенілпропілхлориду в 100мл діетилового ефіру одержують реагент Гриньяра, який уводять у реакцію з 10г етилового ефіру трифторпіровиноградної кислоти, одержуючи 9,5г етилового ефіру 2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалеріанової кислоти, t_{кип} 90°C/0,045гПа. 7,5г цього етилового ефіру протягом 18 год кип'ятять з оберненим холодильником із 100мл розчину (10%-ного) гідроксиду калію в метанолі. Після концентрування у вакуумі залишок розчиняють у воді і екстрагують діетиловим ефіром. Водну фазу підкислюють 2н. соляною кислотою і екстрагують діетиловим ефіром. Після випарювання розчинника одержують 3,2г 2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалеріанової кислоти у вигляді безбарвних кристалів, t_{пл} 124-126° С.

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

1,3г безводного хлориду цинку і 13,2г зернистого марганцю нагрівають до кипіння в 100мл тетрагідрофурану і кип'ятять протягом 30хв. із 0,2мл металіброміду. Потім протягом 2год. при кипінні краплями додають розчин 25г металіброміду і 17г етилового ефіру трифторпіровиноградної кислоти в 80мл тетрагідрофурану і кип'ятять ще протягом години. Потім, охолоджуючи льодом, додають насичений розчин хлориду амонію і 300мл етилацетату, перемішують протягом 30хв. при 0°C і відділену етилацетатну фазу промивають насиченим розчином хлориду амонію і трічі водою. Потім сушінням (Na₂SO₄) та упарюванням видаляють розчинник і залишок переганяють у вакуумі. Таким шляхом одержують 17,6г етилового ефіру 2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти, t_{кип} 48°C/1гПа.

До 5мл 4-фторанізолу і 0,9г етилового ефіру 2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти додають 0,8г безводного хлориду алюмінію. Після цього реакційну суміш перемішують протягом 40год. при кімнатній температурі, а потім додають до крижаної 2н. соляної кислоти і екстрагують етилацетатом. Етилацетатну фазу промивають 1н. соляною кислотою і водою, сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Після хроматографії на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (1:1) одержують 1г етилового ефіру 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти, t_{пл} 38-39°C

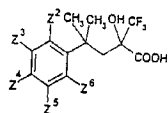
1,9г цього етилового ефіру 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти протягом 2год. кип'ятять з оберненим холодильником із 40мл розчину (10%-ного) гідроксиду калію в метанолі. Після випарювання розчинника у вакуумі додають воду, екстрагують гексаном і відділеною водною фазою підкислюють 6н. соляною кислотою. Після екстракції етилацетатом етилацетатну фазу промивають водою, сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Залишок кристалізують із гексану. Таким шляхом одержують 1,55г 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти, t_{пл} 102-104°C.

2-гідрокси-4-метил-4-(2-тієніл)-2-трифторметилвалеріанова кислота і 2-гідрокси-4-метил-4-(3-тієніл)-2-

трифторметилвалеріанова кислота

Аналогічно одержують суміш (9:1) 2-гідрокси-4-метил-4-(2-тієніл)-2-трифторметилвалеріанової кислоти і 2-гідрокси-4-метил-4-(3-тієніл)-2-трифторметил-валеріанової кислоти, $t_{пл}$ 150-151°C, Зазначені в нижченаведеній таблиці 3 кислоти одержують за аналогічною методикою.

Таблиця 3



Z^i (#H)	$t_{пл}$ (°C)
Z^2CH_3	136-138
$Z^2=Z^4, CH_3$	115-117
$Z^2=Z^5, CH_3$	118
Z^4, Br	131-132
Z^4, Cl	133-135
Z^4, F	140-141
Z^2, OCH_3	98-99
Z^4, OCH_3	129-130
$Z^2=Z^4, OCH_3$	136-137
Z^2, OCH_3, Z^4, CH_3	106-107
Z^2, OCH_3, Z^4, F	103-106
Z^2, OCH_3, Z^4, F	102-104
Z^2, OCH_3, Z^4, F	122-124
Z^4, OCH_3, Z^2, F	108-109
Z^2, OCH_3, Z^4, Cl	103-105

Z^i (#H)	$t_{пл}$ (°C)
$Z^2/Z^4, (CH_2)_3$	118-119
$Z^2/Z^4, -CH=CH-CH=CH-$	137
Z^2, OCH_3, Z^4, Br	115-116
Z^2, Br, Z^4, OCH_3	122-124
Z^4, C_6H_5	162-163
$Z^2, OCH_3, Z^4, CH(CH_3)_2$	137-138

Використовуючи для відповідних перетворень стандартні методи, із вищеподаних кислот або їхніх попередників одержують також такі кислоти:

2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(4-вінілфеніл)валеріанова кислота

Нагріванням етилового ефіру 4-(4-бромфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти, трибутилвінілова, три-о-толілфосфіну і хлориду біс-три-о-толілфосфінпаладію(II) у диметилформаміді до 120°C одержують етиловий ефір 2-гідрокси-4-метил-2-трифторметил-4-(4-вінілфеніл)валеріанової кислоти, із якого лужним омиленням одержують зазначену в заголовку сполуку, $t_{пл}$ 73-74°C

4-(4-ацетилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанова кислота

Одержують, аналогічно до попередньої сполуки, нагріванням етилового ефіру 4-(4-бромфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти, трибутил-1-етоксивінілола, три-о-толілфосфіну і хлориду біс-три-о-толілфосфінпаладію(II) у диметилформаміді до 120°C з наступним кислим гідролізом енольного ефіру і лужним омиленням, $t_{пл}$ 158-162°C.

4-(4-ацетил-3-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанова кислота

Одержують, аналогічно до попередньої сполуки, нагріванням етилового ефіру 4-(4-бром-3-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти, трибутил-1-етоксивінілола, три-о-толілфосфіну і хлориду біс-три-о-толілфосфінпаладію(II) у диметилформаміді до 120°C, масло.

4-(4-ціанфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанова кислота

Одержують з етилового ефіру 4-(4-бромфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти, ціаніду цинку і тетракістрифенілфосфінпаладію в диметилформаміді при 140°C. Зазначену в заголовку кислоту одержують наступним омиленням у вигляді піни.

4-(4-карбамоїлфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанова кислота

Одержують за допомогою оброблення етилового ефіру попередньої кислоти перекисом водню й омиленням, $t_{пл}$ 244-245°C.

4-(4-ціан-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанова кислота

Одержують з етилового ефіру 4-(4-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти, ціаніду цинку і тетракістрифенілфосфінпаладію в диметилформаміді при 140°C. Зазначену в заголовку кислоту одержують наступним омиленням у вигляді аморфного порошку.

4-(3-бром-4-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалеріанова кислота

Одержують з етилового ефіру 2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилвалеріанової кислоти шляхом бромовання N-бромсукцинімідом у диметилформаміді при 0°C із наступним омиленням, $t_{пл}$ 94-96°C.

2-гідрокси-4-метил-4-(3-нітро-4-метоксифеніл)-2-трифторметилвалеріанова кислота

Цю сполуку одержують взаємодією, що проводиться протягом години при 0°C 2,5г етилового ефіру 2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметил-валеріанової кислоти з 4мл 100%-ної азотної кислоти в 12мл трифтороцтової кислоти, $t_{пл}$ 79-80°C.

4-(4-іод-2-метоксифеніл)-4-метил-2-оксвалеріанова кислота

До 24,2 молів метилмагнійброміду в 23мл діетилового ефіру додають 3,2г метилового ефіру 4-іод-2-метоксибензойної кислоти в 10мл діетилового ефіру. Через 20год. додають розчин хлориду амонію, ефірну фазу відокремлюють, сушать і упарюють. 2,4г залишку розчиняють у 10мл дихлорметану, змішують із 714мг етилового ефіру 2-триметилсилілоксіакрилової кислоти, прохолоджують до -70°C і змішують із 0,27мл хлориду олова (IV). Через 15хв. цей розчин додають до розчину карбонату калію. Після екстрації діетиловим ефіром органічну фазу промивають водою, сушать і упарюють. 500мг одержаного таким шляхом етилового ефіру 4-(4-іод-2-метоксифеніл)-4-метил-2-оксвалеріанової кислоти перемішують протягом 3год. із 8,6мл 1-молярного розчину гідроксиду натрію в суміші етанолу з водою (об'ємне співвідношення 2:1). Додавши воду, екстрагують діетиловим ефіром, водну фазу підкислюють 1М соляною кислотою і екстрагують діетиловим ефіром. Після сушіння і упарювання одержують 410мг 4-(4-іодметоксифеніл)-4-метил-2-оксвалеріанової кислоти у вигляді жовтуватого масла.

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

Одержують, аналогічно до попереднього прикладу, у вигляді аморфного порошку.

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

Одержують, аналогічно до попереднього прикладу, у вигляді аморфного порошку.

4-(2-іодфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанова кислота

Одержують, аналогічно до попереднього прикладу, у вигляді аморфного порошку.

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

Одержують, аналогічно до попереднього прикладу, у вигляді аморфного порошку.

4-(4-іодфеніл)-4-метил-2-оксвалеріанова кислота

Одержують, аналогічно до попереднього прикладу, у вигляді масла.

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

Одержують, аналогічно до попереднього прикладу, $t_{\text{пл}} 58-60^{\circ}\text{C}$.

4-(4-бром-2-метоксифеніл)-4-метил-2-оксвалеріанова кислота

Одержують, аналогічно до попереднього прикладу, у вигляді масла.

3-(1-фенілциклопентил)піровиноградна кислота

Одержують, аналогічно до попереднього прикладу, у вигляді масла з 1-феншциклопентанолу при взаємодії з етиловим ефіром 2-триметилсилілоксіакрилової кислоти і хлориду олова (IV).

(2-гідрокси-4-феніл-3-трифторметилпентиловий) ефір 4-толуолсульфонової кислоти

З 2,6г магнієвої стружки і 15мл 2-феніл-1-хлорпропану в діетиловому ефірі готують розчин Грин'єра, до якого при -30°C додають протягом 30хв. 15мл діетилового ефіру щавлевої кислоти. Після цього перемішують одну годину при -20°C і протягом 2год. при 0°C , а потім змішують із насиченим розчином хлориду амонію. Діетилефірну фазу відокремлюють, сушать (Na_2SO_4), упарюють і переганяють у вакуумі. Таким шляхом одержують 17,7г етилового ефіру 2-оксо-4-фенілвалеріанової кислоти, $t_{\text{кип}} 98-100^{\circ}\text{C}/0,03\text{гПа}$.

4,4г етилового ефіру 2-оксо-4-фенілвалеріанової кислоти розчиняють у 40мл тетрагідрофурану і змішують при -78°C з 3,6мл трифторметилтриметилсилану і 2мл 1-молярного розчину тетрабутиламонійфториду в тетрагідрофурани. Після витримування протягом 24год. при -78°C додають додатково 20мл 1-молярного розчину тетрабутиламонійфториду в тетрагідрофурани. Потім перемішують протягом 1,5год. при 0°C , додають етилацетат і насичений розчин кухонної солі і відокремлюють органічну фазу, яку промивають насиченим розчином повареної солі і водою. Після цього сушать (Na_2SO_4), упарюють і переганяють на трубці з кульовим розширенням. Таким шляхом одержують 4,4г етилового ефіру 2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилвалеріанової кислоти, $W 95-100^{\circ}\text{C}/0,04\text{гПа}$.

4,35г етилового ефіру 2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилвалеріанової кислоти розчиняють у 100мл діетилового ефіру і перемішують із 1,3г алюмогідриду літію одну годину при 0°C і протягом 16год. при кімнатній температурі. При охолодженні додають невеличку кількість води і перемішують протягом однієї години. Діетилефірну фазу відокремлюють, сушать (Na_2SO_4), упарюють і переганяють на трубці з кульовим розширенням. Таким шляхом одержують 4,1г

4-феніл-2-трифторметил-1,2-пентандіолу, $t_{\text{кип}} 120^{\circ}\text{C}/0,04\text{гПа}$.

4,25г 4-феніл-2-трифторметил-1,2-пентандіолу в 30мл піридину змішують при 0°C з 3,8г хлорангідриду 4-толуолсульфонової кислоти. Після витримування протягом 16год. при 0°C концентрують у вакуумі, змішують з етилацетатом, промивають водою, сушать (Na_2SO_4) і упарюють. Кристалізацією з етилацетату/гексану одержують 4,9г (2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилпентилового) ефіру 4-толуолсульфонової кислоти, $t_{\text{пл}} 95-96^{\circ}\text{C}$.

Аналогічним чином одержують (2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметил-пентиловий) ефір 4-толуолсульфонової кислоти, $t_{\text{пл}} 78^{\circ}\text{C}$.

Аналогічним чином одержують також [4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентиловий] ефір 4-толуолсульфонової кислоти, $t_{\text{пл}} 80-81^{\circ}\text{C}$, і [2-гідрокси-4-(2-метокси-5-фторфеніл)-4-метил-2-трифторметилпентиловий] ефір 4-толуолсульфонової кислоти, $t_{\text{пл}} 93-95^{\circ}\text{C}$.

2-(2-фенілпропіл)-2-трифторметилоксиран

400мг (2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилпентилового) ефіру 4-толуолсульфонової кислоти в 5мл диметилформаміду змішують при 0°C з 35мг гідриду натрію (80%-ного в мінеральному маслі). Після витримування при 0°C протягом однієї години розводять водою і екстрагують дихлорметаном. Дихлорметанову фазу промивають водою, сушать (Na_2SO_4) і упарюють. Залишок переганяють. Таким шляхом одержують 200мг 2-(2-фенілпропіл)-2-трифторметилоксирану, $t_{\text{пл}} 110^{\circ}\text{C}/1\text{гПа}$.

4-бром-5-амінофталід

23г 3-бром-4-нітро-1,2-кислолу суспендують у 200мл піридину і 600мл води і при 60°C змішують, додаючи порціями, із 260г перманганату калію, при цьому температура підвищується до 90°C . Реакційну суміш протягом ще 2год. нагрівають до 95°C , фільтрують, фільтрат підкислюють соляною кислотою і екстрагують діетиловим ефіром. Після випарювання розчинника одержують 27г 3-бром-4-нітрофталевої кислоти. 12г цієї

кислоти протягом 15хв. нагрівають до 220°C, а потім переганяють на трубці з кульовим розширенням. При тиску 0,03гПа таким шляхом відганяють 10г ангідриду 3-бром-4-нітрофталевої кислоти. Одержаний ангідрид розчиняють у 120мл диметилформаміду і при 0°C повільно змішують із 78,8мл 0,5-молярного розчину борогідриду натрію в диметилформаміді. Після витримування протягом трьох годин при 0°C обережно додають 2н. соляну кислоту і екстрагують етилацетатом. Після промивання розчином бікарбонату калію, сушіння (Na₂SO₄) і упарювання етилацетатної фази одержують 6,6г 4-бром-5-нітрофталіду. 6,6г цього 4-бром-5-нітрофталіду розчиняють у 45мл етанолу і додають краплями до нагрітої до 60°C і старанно перемішаної суміші, одержаної з 65г сульфату заліза (II), 220мл води і 65мл аміаку (33%-го). Витримавши протягом 2год. при 60°C, суміш екстрагують п'ятиразовим змішанням із 200мл діетилового ефіру. Діетилефірні фази упарюють, одержуючи у вигляді залишку 4,1г 4-бром-5-амінофталіду, $t_{пл}$ 176-180°C.

6-бром-5-амінофталід

Ангідрид 4-бром-5-нітрофталевої кислоти одержують аналогічно до вищеописаної методики з 4-бром-5-нітро-1,2-кислоту. Кип'ятінням із етанолом із цього ангідриду одержують суміш 2-бром-6-етоксикарбонш-3-нітробензойної і 3-бром-2-етоксикарбоніл-4-нітробензойної кислот.

До 7,2мл 0, 6 6-молярного розчину диметилформаміду в дихлорметані при 0°C краплями обережно додають 1,2мл оксалілхлориду. Одержаний розчин перемішують протягом 1 год при 0°C і протягом 5хв. при кімнатній температурі. Одержаний після упарювання у вакуумі залишок суспендують у 7мл ацетонітрилу, прохолоджують до -35°C і краплями змішують із 1,5г суміші складних ефірів. Після витримування протягом однієї години при тій же температурі реакційну суміш прохолоджують до -70°C і краплями додають 2,4мл 2-молярного розчину борогідриду натрію в диметилформаміді. Одержану суміш перемішують протягом 20год. при кімнатній температурі, додають воду, підлюговують карбонатом калію і екстрагують діетиловим ефіром. Діетилефірну фазу сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Таким шляхом одержують суміш 5-бром-6-нітрофталіду і 6-бром-5-нітрофталіду, яку розділяють на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (95:5).

Відновлення до амінофталіду здійснюють за вищеописаною методикою, одержуючи 6-бром-5-амінофталід, $t_{пл}$ 23 5-241°C.

5-аміно-3-(1-пропеніл)фталід

5г 2-бром-4-нітробензойної кислоти шляхом 2-годинного кип'ятіння з 30мл тіонілхлориду і відгонки надлишку останнього переводять у хлорангідрид кислоти, який розчиняють у 50мл тетрагідрофурану і краплями додають до розчину 3мл аліламіну в 20мл тетрагідрофурану. Після витримування протягом 20год. при кімнатній температурі розподіляють між 1н. соляною кислотою і етилацетатом, етилацетатну фазу промивають водою, сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Залишок кристалізують за допомогою гексану. Таким шляхом одержують 5,6г аліламіду 2-бром-4-нітробензойної кислоти, $t_{пл}$ 98-100°C.

Цей матеріал розчиняють у 35 мл етанолу і додають краплями до нагрітої до 60°C і старанно перемішаної суміші, одержаної з 50г сульфату заліза(II), 170мл води і 50мл аміаку (33%-ного). Витримавши протягом 2год. при 60°C, суміш екстрагують п'ятиразовим змішанням із 200мл діетилового ефіру, діетилефірні фази упарюють і залишок кристалізують за допомогою гексану. Таким шляхом одержують 3,1г аліламіду 4-аміно-2-бромбензойної кислоти, $t_{пл}$ 115-117°C.

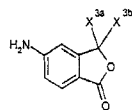
11г цього аліламіду 4-аміно-2-бромбензойної кислоти, 5,2мл ацетонілацетону і 200мг 4-толуолсульфонової кислоти кип'ятять з оберненим холодильником протягом 1,5год. із засобом для відділення води (водовіддільником). Відтак розчин розводять етилацетатом, промивають 1н. соляною кислотою, а потім розчином карбонату калію, сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Залишок кристалізують за допомогою гексану. Таким шляхом одержують 13,4г N-аліл-2-бром-4-(2,5-диметилпірол-1-іл)бензаміду, $t_{пл}$ 136-138°C.

3г K-аліл-2-бром-4-(2,5-диметилпірол-1-іл)бензаміду в 100мл диметоксітану змішують при -70°C з 14,2мл 1,4-молярного розчину бутиллітію в гексані. Після витримування протягом 30хв. при -70°C додають 1,63мл кретонового альдегіду. Розчину дають нагрітиса до кімнатної температури, після чого перемішують протягом 20год., додають 50мл 50%-ної оцтової кислоти і протягом 6год. нагрівають до 60°C Після цього розводять водою, екстрагують етилацетатом і етилацетатну фазу промивають розчином карбонату калію. Етилацетатну фазу сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Залишок хроматографують на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (98:2), одержуючи 1,1г кристалічного 5-(2,5-диметилпірол-1-іл)-3-(і-пропеніл)фталіду, $t_{пл}$ 91-95° C

1,1г 5-(2,5-диметилпірол-1-іл)-3-(1-пропеніл)фталіду, 8,56г гідрохлориду гідроксиламіну і 4,58г гідроксиду калію в 75мл суміші етанол/вода (в об'ємному співвідношенні 16:6,8) нагрівають протягом 24год. при 120°C Розчинник відганяють, залишок змішують із водою і екстрагують етилацетатом. Етилацетатну фазу сушать (Na₂SO₄), упарюють і хроматографують на силікагелі з використанням дихлорметану/метанолу (99:1), одержуючи 640мг 5-аміно-3-(1-пропеніл)фталіду, $t_{пл}$ 125-130°C.

Аналогічним чином одержують фталіди, зазначені в таблиці 4.

Таблиця 4



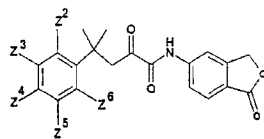
X^{3a}/X^{3b}	$t_{пл}$ [°C]
CH ₃ /H	152-156
CH ₃ /CH ₃	94-97
C ₂ H ₅ /H	137-140
C ₂ H ₅ /C ₂ H ₅	95-96
CH=CH ₂ /H	89-93
-(CH ₂) ₄ -	105-110

4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталід

412мг 4-метил-4-феніл-2-оксовалеріанової кислоти розчиняють у 10мл диметилацетаміду і при -8°С змішують в атмосфері аргону з 261мг тіонілхлориду. Після перемішування протягом 20хв. при температурі в інтервалі від -3 до +3°С додають 228мг 4-бром-5-амінофталіду. Потім перемішують протягом 1,5год. при кімнатній температурі, після чого змішують із водою, екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать (Na₂SO₄) і після випарювання розчинника й оброблення діетиловим ефіром одержують 360мг 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, $t_{пл}$ 150-152°С.

Аналогічно до вищеприписаної методики одержання 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, одержують сполуки, подані в таблицях 5 і 6.

Таблиця 5



Приклад	Z ² Z ³ H	$t_{пл}$ [°C]
	Z ² : I	205-207
	Z ³ : Cl	170-171
	Z ³ : Br	168-169
	Z ³ : I	155-157

5-[3-(1-фенілциклопропіл)-2-оксопропіоніламіно]фталід

Одержують за аналогічною методикою, описаною для одержання 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, із 5-амінофталіду і 3-(1-фенілцикло-пропіл)-2-оксопропіонової кислоти, $t_{пл}$ 132-138°С.

5-[3-(1-фенілциклобутил)-2-оксопропіошламіно] фталід

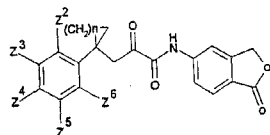
Одержують за аналогічною методикою, описаною для одержання 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, із 5-амінофталіду і 3-(1-феніциклобутил)-2-оксопропіонової кислоти, $t_{пл}$ 142-146°С.

5-[3-(1-фенілциклогексил)-2-оксопропіоніламіно] фталід

Одержують за аналогічною методикою, описаною для одержання 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, із 5-амінофталіду і 3-(1-фенілцикло-гексил)-2-оксопропіонової кислоти, $t_{пл}$ 120-123°С.

Так само одержують сполуки, подані в таблиці 6.

Таблиця 6



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

6-[3-(1-фенілциклопропіл)-2-оксопропіоніламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержують за аналогічною методикою, описаною для одержання 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, з 6-аміно-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону і 3-(1-фенілциклопропіл)-2-оксопропіонової кислоти, $t_{пл}$ 197-200°С.

6-13-(1-фенілциклобутил)-2-оксопропіоніламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержують аналогічно 6-[3-(1-фенілциклопропіл)-2-оксопропіоніламіно]-4-метил -2,3-бензоксазин-1-ону з використанням 3-(1-фенілциклобутил)-2-оксопропіонової кислоти, $t_{пл}$ 155-156°С

6-[3-(1-фенілциклогексил)-2-оксопропіоніламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержують аналогічно 6-[3-(1-феніциклопропіл)-2-оксопропіоніламіно]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону з використанням 3-(1-фенілциклогексил)-2-оксопропіонової кислоти, $t_{пл}$ 132-134°С

5-(4,4-диметил-2-оксо-5-гексеніламіно)фталід

Одержують за аналогічною методикою, описаною для одержання 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, із 5-амінофталіду і 4,4-диметил-2-оксо-5-гексенової кислоти, $t_{пл}$ 103-104°С.

6-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалерошаміно)фталід

Аналогічно до попереднього прикладу з 2,0г 4-метил-4-феніл-2-оксовалеріанової кислоти і 1,11г 6-бром-5-амінофталіду з 1,27г тіонілхлориду в 60мл диметилацетаміду одержують 1,7г 6-бром-5-(4-метил-2-оксо-

4-фенілвалероїламіно)фталіду, $t_{пл}$ 148-150 °C.

5-[4-(4-іод-2-метоксифеніл)-4-метил-2-оксавалероїламіно]фталід

Одержують за аналогічною методикою, описаною для одержання 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, з 5-амінофталіду і 4-(4-іод-2-метокси-феніл)-4-метил-2-оксавалеріанової кислоти у вигляді піни.

5-[4-(4-іодфеніл)-4-метил-2-оксавалероїламіно]фталід

Одержують за аналогічною методикою, описаною для одержання 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, із 5-амінофталіду і 4-(4-іодфеніл)-4-метил-2-оксавалеріанової кислоти у вигляді масла.

5-[4-(3-іодфеніл)-4-метил-2-оксавалероїламіно]фталід

Одержують за аналогічною методикою, описаною для одержання 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, із 5-амінофталіду і 4-(3-іодфеніл)-4-метил-2-оксавалеріанової кислоти, $t_{пл}$ 160-161 °C.

5-[4-(4-бром-2-метоксифеніл)-2-оксавалероїламіно]фталід

Одержують за аналогічною методикою, описаною для одержання 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, із 5-амінофталіду і 4-(4-бром-2-метокси-феніл)-2-оксавалеріанової кислоти, $t_{пл}$ 136-140 °C.

5-[3-(1-фенілциклопентил)-2-оксопропіоїламіно]фталід

Одержують за аналогічною методикою, описаною для одержання 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, із 5-амінофталіду і 3-(1-фенілцикло-пентил)-2-оксопропіоїнової кислоти, $t_{пл}$ 140-144 °C.

6-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-оксавалероїламіно)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержують за аналогічною методикою, описаною для одержання 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, із 4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону і 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-оксавалеріанової кислоти, $t_{пл}$ 171-173 °C.

6-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-оксавалероїламіно)-4-етил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержують за аналогічною методикою, описаною для одержання 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, із 4-етил-2,3-бензоксазин-1-ону і 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-оксавалеріанової кислоти, $t_{пл}$ 157-158 °C.

6-аміно-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

60г 2-метил-5-нітроацетофенону, 38,5г 2,2-диметил-1,3-пропандіолу і 6г п-толуолсульфонової кислоти кип'ятять у 1л толуолу з водовіддільником до закінчення утворення води. Розчин промивають бікарбонатом калію, сушать (Na_2SO_4) і упарюють. З пентану одержують 71,7г кристалічного кеталу. Останній, як описано вище для одержання 4-бром-5-амінофталіду, окисляють у 1,5л піридину і 4,5л води з додаванням 350г перманганату калію. У результаті одержують 56,4г 4-нітро-2-(2,5,5-триметил-1,3-діоксан-2-іл)бензойної кислоти.

52г цієї кислоти гідрують у 500мл метанолу і 500мл етилацетату при 10г паладію на вугіллі (10%-ного). Таким шляхом із пентану одержують 45,5г кристалічну аміносполуку.

10г цього аміну протягом 2год. кип'ятять з оберненим холодильником із 100мл концентрованої соляної кислоти. Розчинник випарюють у вакуумі і залишок протягом 12год. кип'ятять з оберненим холодильником із 15,7г гідрохлориду гідроксиламіну, 8,4г гідроксиду калію, 120мл етанолу і 50мл води.

Розводять водою і кристали відфільтровують вакуум-фільтрацією. Після сушіння одержують 3,5г 6-аміно-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону, $t_{пл}$ 291-296 °C.

6-аміно-4-етил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержують аналогічним чином із 2-метил-5-нітропропіофенону, $t_{пл}$ 89-93 °C.

6-аміно-1-метил-1Н-бензотриазол

Спосіб одержання описано у Heterocycles 36, 259 (1993).

5-амінобенз [1.2.5] оксадіазол

Спосіб одержання описано в. Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, 22, 33, 36, 37 (1964).

5-амінобеш [1.2.5]тіадіазол

Спосіб одержання описано у J. Heterocycl. Chem. 11, 777 (1974).

5-аміно-1-інданон

Спосіб одержання описано у J. Org. Chem. 27, 70 (1962).

6-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-1-нафталінон

Спосіб одержання описано у J. Org. Chem. 27, 70 (1962).

6-аміно-3,4-дигідро-1Н-2-бензопіран-1-он

Одержують каталітичним гідруванням (паладій на вугіллі) в етанолі з відповідної нітросполуки (Canad. J. Chem. 61, 2643 (1983)).

Нижченаведені приклади докладніше пояснюють даний винахід. Інші сполуки одержують з використанням гомологічних/аналогічних реагентів. Потрібні вихідні сполуки описано вище в розділі "Одержання вихідних сполук".

Приклад 1 (варіант 1 способу)

4-бром-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)фталід

350мг 4-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду розчиняють в атмосфері аргону в 15мл диметилформаміду і при охолодженні льодом змішують із 0,77мл трифторметилтриметилсилану і 350мг карбонату цезію. Після перемішування протягом 3год. при кімнатній температурі додають 5мл 1-молярного розчину тетрабутиламонійфториду в тетрагідрофурані і декілька крапель води, одну годину перемішуючи при кімнатній температурі. Додавши 100мл води, екстрагують етилацетатом, органічну фазу сушать (Na_2SO_4) і упарюють. Таким шляхом одержують 250мг 4-бром-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)фталіду, $t_{пл}$ 187-194 °C.

Приклад 2

6-бром-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)фталід

Одержують аналогічно до прикладу 1 із 1,6г 6-бром-5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, 3,5мл трифторметилтриметилсилану і 1,6г карбонату цезію, $t_{пл}$ 205-210°C.

Приклад 3

5-(2-гідрокси-4-метил-2-пентафторетил-4-фенілвалероїламіно)фталід

Одержують аналогічно до прикладу 1 із 20мг 5-(4-метил-2-оксо-4-фенілвалероїламіно)фталіду, 0,1мл триметилпентафторетилсилану і 20мг карбонату цезію, $t_{пл}$ 187-189°C

Приклад 4

5-[2-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно] фталід

Одержують аналогічно до прикладу 1 із 30мг 5-[4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-оксовалероїламіно]фталіду, 0,13мл трифторметилтриметилсилану і 30мг карбонату цезію, $t_{пл}$ 173-178°C

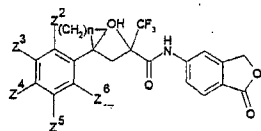
Приклад 5

5-(2-гідрокси-4,4-диметил-2-трифторметил-5-гексеноїламіно)фталід

Одержують аналогічно до прикладу 1 із 200мг 5-(4,4-диметил-2-оксо-5-гексеноїламіно)фталіду, 0,22мл трифторметилтриметилсилану і 258мг карбонату цезію, $t_{пл}$ 153-157°C

Аналогічно до прикладу 1 одержують сполуки, подані в таблиці 7.

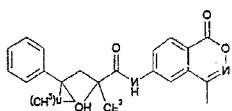
Таблиця 7



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

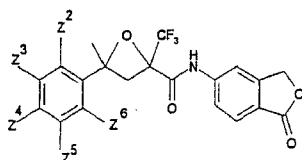
Використовуючи в прикладі 1 6-аміно-4-метилбензоксазінон замість амінофталіду, одержують подані в таблицях 8 і 9 сполуки.

32	4	20-22	(+)-енантіомер
34	4	20-21	(+)-енантіомер
33	4	182-183	Рацемат
35	3	114-184	Рацемат
31		330-332	(+)-енантіомер
30	1	331-332	(+)-енантіомер
32	1	18-24	Рацемат
Приклади	n	t _{пл} (°C)	Ізомерія



Таблиця 8

Таблиця 9



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

Приклад 40

6-(2-гідрокси-2,4-диметил-4-фенілвалероїламіно)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

72мг 6-(4-метил-4-феніл-2-оксвалерошамшо)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону в 4мл тетрагідрофурану змішують при 0°C з 3мл метилмагнійброміду (3-молярного). Через 30хв. додають розчин хлориду амонію, органічну фазу відокремлюють, сушать і упарюють. Після хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат 1:1) одержують 39мг 6-(2-гідрокси-2,4-диметил-4-фенілвалероїл-аміно)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону, t_{пл} 173-175°C.

Приклад 41 (варіант 2 способу)

5-(2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)фталід

500мг 2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилвалеріанової кислоти (EP 0253500 (на ім'я Imperial Chemical Industries)) у 10мл диметилацетаміду змішують при -15°C з 0,14мл тіонілхлориду. Після перемішування протягом 3год. при -15°C додають 600мг 5-амінофталіду (твердого). Розчин перемішують протягом 2 год при -15°C, а потім залишають стояти на 18год. при кімнатній температурі, після чого змішують з водою і екстрагують етилацетатом. Етилацетатну фазу сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Залишок розмішують з діетиловим ефіром і фільтрують вакуум-фільтрацією. Таким шляхом одержують 290мг 5-(2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)фталіду, t_{пл} 166-168°C.

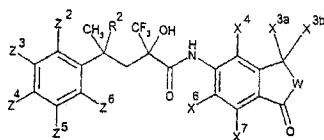
Приклад 42

6-(2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Одержують аналогічно до прикладу 41 із 784мг 2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилвалеріанової кислоти в 17мл диметилацетаміду і 500мг 6-аміно-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону, t_{пл} 172-173°C.

Аналогічно до прикладу 41 одержують сполуки, подані в таблиці 10.

Таблиця 10



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

Приклад	R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	T _{пл} (°C)	Ізомерія, відпов. [α] _D ⁽²⁾ (с=0,5)
67	CH ₃	O		Z ³ = Z ⁵ : CH ₃	188	(-)-форма
68	CH ₃	O		Z ³ /Z ⁵ : (CH ₃) ₃	171-173	
69	CH ₃	O		Z ³ /Z ⁵ : -CH=CH- CH=CH-	218-219	
70	CH ₃	O		Z ⁴ : F	177-178	
71	CH ₃	O		Z ⁵ : Cl	184-185	
72	CH ₃	O		Z ⁴ : Br	177-179	
73	CH ₃	O		Z ⁵ : OCH ₃	134-135	рацемат
74	CH ₃	O		Z ⁵ : OCH ₃	183-184	
75	CH ₃	O		Z ² = Z ⁵ : OCH ₃	145	
76	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : CH ₃	126-127	рацемат
77	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : CH ₃	169-170	(+)-форма
78	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : CH ₃	169	(-)-форма
79	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	180-181	
80	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : F	140-141	
81	CH ₃	O		Z ⁴ : OCH ₃ , Z ⁵ : F	207	
82	CH ₃	O		Z ⁴ : OCH ₃ , Z ⁵ : F	178-179	
83	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	141	рацемат
84	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	106-108	+105,5 ⁽¹⁾
85	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁵ : Cl	105-207	-97 ⁽¹⁾
86	H	S			189-191	
87	CH ₃	S			173-175	
88	H	CH ₃			161-162	
89	H	O-CH ₃ ⁽³⁾			192-195	
90	CH ₃	O		Z ⁴ : CH = CH ₃	190-192	рацемат
91	CH ₃	O		Z ⁴ : CN	230-233	рацемат
92	CH ₃	O		Z ⁵ : COCH ₃	174-176	рацемат
93	CH ₃	O		Z ⁴ : CONH ₂	130-132	рацемат
94	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	144-145	рацемат
95	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	176-177	(+)-енантиомер
96	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	177-178	-139,6

Приклад	R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	T _{пл} (°C)	Ізомерія, відпов. [α] _D ⁽²⁾ (с=0,5)
97	CH ₃	O		Z ² : Br, Z ⁴ : OCH ₃	197-198	рацемат
98	CH ₃	O		Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : CN	135-136	рацемат
99	CH ₃	O		Z ⁵ : NO ₂ , Z ⁴ : OCH ₃	202-206	рацемат
100	CH ₃	O		Z ² : COCH ₃ , Z ⁴ : CH(CH ₃) ₂	135	рацемат
101	CH ₃	O		Z ⁵ : COCH ₃ , Z ⁴ : CH ₃	213-214	рацемат

Примітки:

⁽¹⁾ подані в таблиці 10 оптично активні сполуки розділяють аналогічно до прикладу 88;

⁽²⁾ у метанолі;

⁽³⁾ утворення 1-ізохроманону.

Приклад 102

(+) і (-)-5-[2-гідрокси-4-метил-4-(2-метоксифеніл)-2-трифторметилвалероїл-аміно]фталід

Суміш енантіомерів із прикладу 73 розділяють хроматографією на хіральному носії (CHIRALPAK AD®, фірма DAICEL) із використанням гексану/2-пропанолу/етанолу (в об'ємному співвідношенні 900:25:25). У результаті з 200г рацемату одержують 73мг (-)-форми, $t_{пл}$ 136-137°C, $[\alpha]_D = -194,8$ (с=0,5 у хлороформі), і 59мг (+)-форми, $t_{пл}$ 135-136°C, $[\alpha]_D = +92,2$ (с=0,5 у хлороформі).

Приклад 103

5-[2-гідрокси-4-метил-4-(2-тієніл)-2-трифторметилвалероїламіно]фталід і 5-[2-гідрокси-4-метил-4-(3-тієніл)-2-трифторметилвалероїламіно]фталід

Суміш 2-гідрокси-4-метил-4-(2-тієніл)-2-трифторметилвалеріанової кислоти і 2-гідрокси-4-метил-4-(3-тієніл)-2-трифторметилвалеріанової кислоти (9:1) перетворюють аналогічно до прикладу 41 із використанням 5-амінофталіду. Після хроматографічного поділу ізомерів за положенням і поділу рацематів, аналогічно до прикладу 102, одержують (+)-5-[2-гідрокси-4-метил-4-(2-тієніл)-2-трифторметилвалероїламіно]фталід $t_{пл}$ 166°C, $[\alpha]_D = +163,6^\circ$ (с=0,5 у хлороформі), (-)-5-[2-гідрокси-4-метил-4-(2-тієніл)-2-трифторметилвалероїламіно]фталід, $t_{пл}$ 166°C, $[\alpha]_D = -160,8^\circ$ (с=0,5 у хлороформі), (+)-5-[2-гідрокси-4-метил-4-(3-тієніл)-2-трифторметилвалероїламіно]фталід, $t_{пл}$ 135°C, і (-)-5-[2-гідрокси-4-метил-4-(3-тієніл)-2-трифторметилвалероїламіно]фталід, $t_{пл}$ 135°C.

Приклад 104 (варіант 3 способу)

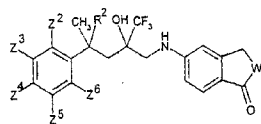
5-(2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилпентиламіно)фталід

760мг 5-ацетамідофталіду в 20мл диметилформаміду змішують при 0°C із 144мг гідриду натрію (80%-ного в мінеральному маслі) і після закінчення 20хв - із 800мг (2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилпентилового) ефіру 4-толуолсульфонової кислоти. Після витримування протягом 16год. при 60°C розчинник випарюють у вакуумі, залишок розчиняють в етилацетаті, промивають водою, сушать (Na₂SO₄) і упарюють. У результаті

хроматографії на силікагелі з використанням циклогексану/етилацетату (2:1) одержують 266мг 5-(2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилпентиламіно)фталіду, $t_{пл}$ 110°C.

Аналогічно до прикладу 104 одержують сполуки, подані в таблиці 11.

Таблиця 11



Приклад	R ²	W	Z ² (≠H)	t _{пл} (°C)	Ізомерія, відпов. [α] _D (c=0,5) ⁽²⁾
105	H	O		110	рацемат
106	H	O		123	+18,6
107	H	O		123	-18,4
108	CH ₃	O		139-140	рацемат
109	CH ₃	O		159-160	+12,0 ⁽⁴⁾
110	CH ₃	O		160-161	-12,5 ⁽⁴⁾

Приклад	R ²	W	Z ² (≠H)	t _{пл} (°C)	Ізомерія, відпов. [α] _D (c=0,5) ⁽²⁾
111	CH ₃	O	Z ⁴ : F	148-149	рацемат
112	CH ₃	O	Z ⁴ : F	162-164	+9,0
113	CH ₃	O	Z ⁴ : F	162-164	-6,7
114	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : F	148-149	
115	H	CH ₃		161-162	
116	H	OCH ₂ ⁽³⁾		127-128	

Примітки:

⁽¹⁾ подані в таблиці 10 оптично активні сполуки розділяють аналогічно до прикладу 88;

⁽²⁾ у метанолі;

⁽³⁾ утворення 1-ізохроманону

⁽⁴⁾ у хлороформі.

Приклад 117

4-етил-6-(2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилпентиламіно)-2,3-бензоксазин-1-он

Цю сполуку одержують аналогічно до прикладу 104 із 151мг 6-ацетамідо-4-етил-2,3-бензоксазин-2-ону, 208мг (2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилпентилового) ефіру 4-толуолсульфонової кислоти і 36мг гідриду натрію, $t_{пл}$ 161-163°C.

Приклад 118

1-(4-нітро-3-трифторметиланіліно)-4-феніл-2-трифторметил-2-пентанол

100мг 4-нітро-3-трифторметилацетаніліду в 2мл диметилформаміду змішують при 0°C із 12мг гідриду натрію (80%-ного в мінеральному маслі) і після закінчення 20хв - із 150мг 2-(2-фенілпропіл)-2-трифторметилоксирану. Перемішують протягом 16год. при 60°C, розводять водою і екстрагують етилацетатом. Промивши водою, етилацетатну фазу сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Таким шляхом одержують 80мг N-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїл)-4-нітро-3-трифторметил-аніліну, $t_{пл}$ 119-120°C

Після поділу рацематів аналогічно до прикладу 102 одержують (-)-форму, [α]_D = -49,6°C (c=0,5 у хлороформі), і (+)-форму, [α]_D = +48,8°C (c= 0,5 у хлороформі).

Приклад 119 (варіант 4 способу)

6-(3-гідрокси-3-метил-1-бутиніл)-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифтор-метилвалероїламіно)фталід

150мг бромзаміщеної сполуки з прикладу 2 разом із 30мг 2-метил-3-бутин-2-олу, 0,24мг іодиду міді(І) і 0,9мг трифенілфосфіну розчиняють у 1,5мл піридину й в атмосфері аргону змішують із 0,25мг хлориду біс-трифенілфосфінпаладію(ІІ). Після 5-годинного кип'ятіння з оберненим холодильником додають іще 30мг 2-метил-3-бутин-2-олу і кип'ятять з оберненим холодильником протягом 20год. Потім розводять водою і екстрагують етилацетатом. Етилацетатну фазу сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Сировий , продукт хроматографують на силікагелі. З використанням циклогексану/етилацетату (1:1) одержують 60мг кристалічного

6-(3-гідрокси-3-метил-1-бутиніл)-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)фталіду, $t_{пл}$ 162-168°C.

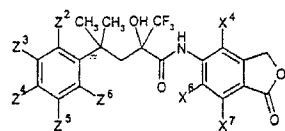
Приклад 120

6-ацетил-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно) фталід

100мг бромзаміщеної сполуки з прикладу 2 разом із 95мг трибутил(1-етоксивініл) олова і 8мг хлориду біс-трифенілфосфінпаладію(ІІ) розчиняють в атмосфері аргону в 4мл толуолу. Після 5-годинного кип'ятіння з оберненим холодильником додають ще 45мг хлориду біс-трифенілфосфінпаладію(ІІ) і кип'ятять з оберненим холодильником протягом 20год. Відтак додають 1н. соляну кислоту і екстрагують етилацетатом. Етилацетатну фазу сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Сировий продукт перемішують протягом 2 днів при кімнатній температурі в 3мл тетрагідрофурану і 3мл 2н. соляної кислоти. Після цього змішують із водою і екстрагують етилацетатом. Після промивання водою сушать (Na₂SO₄) і упарюють. Залишок розтирають із діетиловим ефіром/пентаном, одержуючи 21мг кристалічного 6-ацетил-5-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно) фталіду, $t_{пл}$ 195-199°C.

Аналогічно до прикладів 119 і 120 одержують сполуки, подані в таблиці 12.

Таблиця 12



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

Примітки:

(*) одержано каталітичним гідруванням з вініламіщеної сполуки;

(* *) одержано м'яким кислотним гідролізом із простого енольного ефіру.

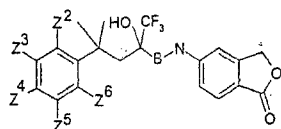
Приклад 134 (варіант 5 способу)

5-[4-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїл-аміно]фталід

132мг 5-[4-(3-фтор-4-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїл-аміно]фталіду (приклад 82) розчиняють у 15мл дихлорметану і при 0°C змішують із 1,2мл 1-молярного розчину триброміду бора в дихлорметані. Після витримання протягом 16год. при 0°C у суміш додають лід, етилацетат і бікарбонат калію і етилацетатну фазу відокремлюють, сушать (Na₂SO₄) і упарюють. З етилацетату/діізопропілового ефіру/гексану одержують 120мг 5-[4-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїл-аміно]фталіду, t_{пл} 139-140°C.

Аналогічно до прикладу 134 одержують сполуки, подані в таблиці 13.

Таблиця 13



Приклад	B	Z ⁿ (≠H)	t _{пл} (°C)	Ізомерія, відпов. [α] _D (c=0,5) (2)
135	C=O	Z ² : OH	222-224	
136	C=O	Z ⁴ : OH	228-230	
137	C=O	Z ² =Z ⁵ : OH	265-267	
138	C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : CH ₃	215-217	рацемат
139	C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : CH ₃	173-174	(+)-форма
140	C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : CH ₃	173-174	(-)-форма
141	C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : F	240-242	
142	C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : F	201-202	
143	C=O	Z ⁴ : OH, Z ⁵ : F	242-243	
144	C=O	Z ² : OH, Z ⁵ : Cl	220-221	

Приклад	B	Z ^a (#H)	t _{пл} (°C)	Ізомерія, відпов. [α] _D (c=0,5) ⁽²⁾
145	CH ₂	Z ² : OH, Z ⁵ : F	156-157	рацемат
146	CH ₂	Z ² : OH, Z ⁵ : F	157-159	+23,5
147	CH ₂	Z ² : OH, Z ⁵ : F	157-159	-18,7
148	C=O	Z ² : OH, Z ⁴ : Br	224-226	рацемат
149	C=O	Z ² : NO ₂ , Z ⁴ : OH	167-169	рацемат
150	C=O	Z ² : Cl, Z ⁴ : OH	168-169	рацемат
151	C=O	Z ² : Br, Z ⁴ : OH	105	рацемат

Примітки:

⁽¹⁾ подані в таблиці 13 оптично активні сполуки розділяють аналогічно до прикладу 102;

⁽²⁾ у метанолі.

Приклад 152

5-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталід

66мг (3-фтор-4-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїл-аміно]фталіду протягом 16 год. перемішують із 126мг карбонату калію і 108мг 5-хлор-1-феніл-1Н-тетразолу в 3мл диметилформаміду. Потім диметилформамід відганяють у вакуумі і залишок розподіляють між 1н. соляною кислотою і етилацетатом. Промивши водою, етилацетатну фазу сушать (Na₂SO₄) і упарюють, а залишок хроматографують на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (1:1). Одержаний продукт гідрують у 10мл метанолу при 30мг паладію на вугіллі (10%-ного). Після видалення каталізатора і випарювання розчинника продукт хроматографують на силікагелі з використанням гексану/етилацетату (1:1). Таким шляхом одержують 49мг 5-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталіду, t_{пл} 157°C.

Поділом рацематів аналогічно до прикладу 102 одержують (+)-форму з t_{пл} 140-141°C і (-)-форму з t_{пл} 141°C.

Приклад 153

5-[2-гідрокси-4-метил-4-(3-толіл)-2-трифторметилвалероїламіно]фталід

Цю сполуку одержують аналогічно до попереднього прикладу з 57мг 5-[2-гідрокси-4-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталіду, t_{пл} 152-153°C.

Поділом рацематів аналогічно до прикладу 102 одержують (+) -форму з t_{пл} 148-149°C і (-)-форму з t_{пл} 145-146°C.

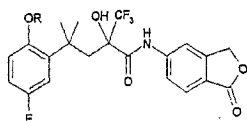
Приклад 154

5-[4-(5-фтор-2-етоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїл-аміно]фталід

44мг 5-[4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїл-аміно]фталіду перемішують протягом 24 год. при кімнатній температурі в 1мл диметилформаміду з 28мг карбонату калію і 50мг етилйодиду. Потім змішують із водою, екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать (Na₂SO₄) і після випарювання розчинника одержують 35мг 5-[4-(5-фтор-2-етоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталіду, t_{пл} 108°C.

Аналогічно до прикладу 154 одержують сполуки, подані в таблиці 14.

Таблиця 14



Приклад	R	t _{пл} (°C)	Ізомерія, відпов. [α] _D (c=0,5) ⁽²⁾
155	CH(CH ₃) ₂	153-154	рацемат
156	CH ₂ CH ⁺ CH ₂	152	рацемат
157	CH ₂ CH ⁺ CH ₂	187-189	рацемат
158	CH ₂ CN	170-172	рацемат

Приклад	R	t _{пл} (°C)	Ізомерія, відпов. [α] _D (c=0,5) ⁽²⁾
159	CH ₃ COOC(CH ₃) ₃	145	рацемат
160	CH ₃ COOC(CH ₃) ₃	143	-131,5
161	CH ₃ COOC(CH ₃) ₃	142-143	(+)-форма

Приклад 162

5-[4-(3-хлор-4-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїл-аміно]фталід

22мг 5-[2-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталіду перемішують протягом 5 год. у 1,5мл метанолу з 20мг N-хлорсукциніміду. Потім суміш розподіляють у крижаній воді, розчині гідрокарбонату натрію і етилацетаті, етилацетатну фазу сушать і упарюють. Таким шляхом одержують 20мг 5-[4-(3-бром-4-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталіду, температура плавлення якого після перекристалізації з ізопропілового ефіру становить 189-191°C.

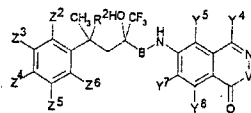
5-[4-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїл-аміно]фталід

Одержують аналогічно до прикладу 134 із 5-[4-(3-хлор-4-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилвалероїламіно]фталіду відщепленням групи простого ефіру, t_{пл} 105°C.

За вищеописаними методами одержують 2,3-бензоксазинонові і фталазинонові похідні, подані в таблиці

15.

Таблиця 15



Приклад	R ²	V	Z ¹ (≠H)	B	Y ¹ (≠H)	t _m (°C)	Ізомерія, відпов. [α] _D ²⁰ (с=0,5) ⁽²⁾
163	H	O		C=O	Y ⁴ : CH ₃	165-166	рацемат
164	H	O		C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	159-160	рацемат
165	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : CH ₃	185	+162
166	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : CH ₃	184-185	-182
167	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	148-153	рацемат
168	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	159-160	+173
169	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	159-160	-175
170	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	161-163	рацемат
171	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	173-175	-54,7 ⁽⁶⁾
172	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	173-175	+52,2
173	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	164	рацемат
174	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	190-191	(+)-форма
175	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	190-191	-161,3 (CHCl ₃)
176	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ³ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	165	рацемат
177	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ³ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	188-189	(+)-форма
178	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ³ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	187-188	-132,8 (CHCl ₃)
179	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ³ : F	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	126-128	рацемат
180	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ³ : F	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	170-171	-147,4
181	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ³ : F	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	171	(-)-форма
182	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ³ : Cl	C=O	Y ⁴ : CH ₃	182-184	рацемат
183	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ³ : Cl	C=O	Y ⁴ : CH ₃	198-199	(+)-форма
184	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ³ : Cl	C=O	Y ⁴ : CH ₃	197-198	-90,2
185	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	206-207	рацемат
186	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	194-198	(+)-форма
187	CH ₃	O	Z ² : OCH ₃ , Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	196-198	-122,2 (CHCl ₃)

Приклад	R ²	V	Z ¹ (≠H)	B	Y ¹ (≠H)	t _m (°C)	Ізомерія, відпов. [α] _D ²⁰ (с=0,5) ⁽²⁾
188	CH ₃	O	Z ⁴ : CH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	222-223	рацемат
189	CH ₃	O	Z ⁴ : CH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	187-188	рацемат
190	CH ₃	O	Z ⁴ : CH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	160	-63,7
191	CH ₃	O	Z ⁴ : CH ₃	C=O	Y ⁴ : C ₂ H ₅	160	(+)-форма
192	CH ₃	O	Z ⁴ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	188-190	рацемат
193	CH ₃	O	Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	219-220	рацемат
194	CH ₃	O	Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	231-233	-49,3
195	CH ₃	O	Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	231-233	(+)-форма
196	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ : CF ₃	175-183	
197	CH ₃	NH		C=O	Y ⁴ : CH ₃		
198	CH ₃	NCH ₃		C=O	Y ⁴ : CH ₃		
199	CH ₃	O	Z ² : OH, Z ³ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	234-236	рацемат
200	CH ₃	O	Z ² : OH, Z ³ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	232-234	(+)-форма
201	CH ₃	O	Z ² : OH, Z ³ : F	C=O	Y ⁴ : CH ₃	232-234	-34,1
202	CH ₃	O	Z ² : OH, Z ⁴ : Br	C=O	Y ⁴ : CH ₃	248-250	рацемат
203	CH ₃	O	Z ² : NO ₂ , Z ³ : OCH ₃	C=O	Y ⁴ : CH ₃	215-217	рацемат
204	H	O		CH ₂	Y ⁴ : CH ₃	148-149	рацемат
205	CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ : CH ₃	132-133	рацемат
206	CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ : C ₂ H ₅	121-122	рацемат

Примітки:

⁽¹⁾ подані в таблиці 15 оптично активні сполуки розділяють аналогічно до прикладу 102;

⁽²⁾ у метанолі.

Приклад 207

5-(2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)бенз[1.2.5]оксадіазол

Цю сполуку одержують аналогічно до прикладу 41 із 2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилвалеріанової кислоти і 5-амінобенз[1.2.5]оксадіазолу, t_{пл} 192°C.

Приклад 208

5-(2-гідрокси-4-феніл-2- трифторметилвалероїламіно)бензо[1.2.5]тіадіазол

Цю сполуку одержують аналогічно до прикладу 41 із 2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилвалеріанової кислоти і 5-амінобензо[1.2.5]тіадіазолу, t_{пл} 166-167°C.

Приклад 209

6-(2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилвалероїламіно)-1-метилбензотриазол

Цю сполуку одержують аналогічно до прикладу 41 із 2-гідрокси-4-феніл-2-трифторметилвалеріанової кислоти і 6-аміно-1-метилбензотриазолу, $t_{пл}$ 194-196°C.