

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107488 A

7(51) C 07 D 265/02

C 07 D 307/88

C 07 D 413/12

A 61 K 31/536

A 61 K 31/365

A 61 P 29/00

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107488

(22) Заявено на 22.01.2003

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 10038639 (32) 28.07.2000 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 7 на 31.07.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT
BERLIN (DE)

(72) Изобретател(и):

Stefan Jaroach,
Manfred Lehmann,
Norbert Schmees, Berlin
Bernd Buchmann, Hohen Neuendorf
Hartmut Rehwinkel, Berlin
Peter Droescher, Weimar
Werner Skubala,
Konrad Krolikiewicz,
Hartwig Hennekes,
Heike Schaecke,
Arndt Schottelius, Berlin (DE)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п.к. 728

(86) № и дата на РСТ заявка:

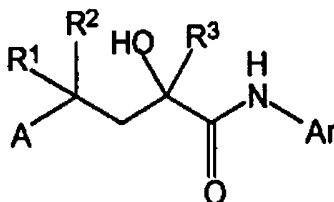
PCT/EP01/08501, 23.07.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO02/10143, 07.02.2002

(54) НЕСТЕРОИДНИ ИНХИБИТОРИ НА ВЪЗПАЛЕНИЕ

(57) Изобретението се отнася до използване на съединения с обща формула



като нестероидни инхибитори на възпаление, до метод за получаването им и до избрани съединения.

8 претенции

BG 107488 A

НЕСТЕРОИДАЛНИ ИНХИБИТОРИ НА ВЪЗПАЛЕНИЕ

Област на техниката

Изобретението се отнася до използването на нестероидални съединения за получаване на лекарствени средства за лечение на възпаления, до избрани съединения както и до методи за получаването им.

Предшестващо състояние на техниката

Освен голям брой стероидни съединения, които добре се свързват към глюкокортикоидния рецептор и действат противовъзпалително (глюкокортикоиди), са известни и нестероидални съединения, които макар че се свързват към глюкокортикоидния рецептор, до сега за тях не е показано инхибиращо възпалението действие [сравни Nature Medicin 4 (1998) 92, Mol. Pharmacol., 52 (1997) 571]. Освен това са описани нестероидални съединения, които са производни на стероидалните съединения, които имат афинитет към глюкокортикоидния рецептор и вероятно са посредством рецепторите противовъзпалително активни [J. Med. Chem., 36, (1993), 3278 - 3285]. При експерименти с животни тези съединения обаче не показват предимства в сравнение с стероидалните глюкокортикоиди, т.е. не било възможно да се разграничат противовъзпалителното действие от метаболитните ефекти, например потискане на надбъбречната функция.

От WO 98/54159 са известни нестероидални съединения, които показват висока гестагенна активност. В документа е констатирано, че

цитираните съединения показват и частично действие при глюкокортикоидния и/или минералкортикоидния рецептор. Във връзка с това обаче не са посочени конкретни съединения нито са публикувани опитни резултати. Това ще рече, че от множеството сродни съединения в WO 98/54159, не са известни конкретни съединения, които да имат висока гестагенна активност както и активност по отношение на глюкокортикоидния рецептор. От предимство в смисъл на приложимост са обаче съединения, които притежават селективност по отношение на споменатата активност.

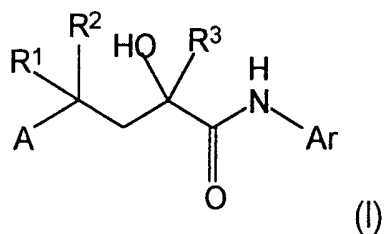
От WO 00/32584 от своя страна са известни нестероидални противовъзпалителни средства представляващи фенолни производни, които проявяват дисоциационна активност между противовъзпалително действие и нежеланите метаболитни странични действия.

В нивото на техниката публикуваните съединения имат нужда от подобрене по отношение на тяхната дисоциационна активност между противовъзпалително действие и нежеланите странични действия.

От тук съществува задачата да се създадат нови нестероидни инхибитори на възпаление, които да притежават най-малко толкова добра или по-добра дисоциационна активност колкото показват съединенията от нивото на техниката.

Намерени бяха нестероидални съединения, които се свързват добре към глюкокортикоидния рецептор и чрез тази връзка осъществяват инхибиране на възпалението. При експерименти тези съединения показват по-добра или най-малко също толкова добра дисоциационна активност между противовъзпалително и нежелано действие и са по-добри в сравнение с досега описаните нестероидални глюкокортикоиди или показват най-малко еднакво с тях действие.

Съгласно изобретението следните съединения с обща формула I са подходящи за получаването на лекарствени средства с инхибиращо възпалението действие:

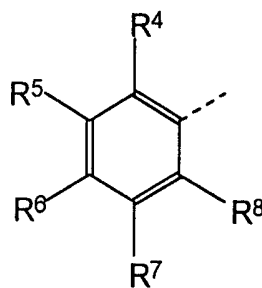


в която:

R^1 и R^2 могат да са еднакви или различни и означават водород, C_{1-5} алкилова група или заедно с C атом на веригата образуват пръстен с 3 - 7 члена;

R^3 означава правоверижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група или представлява правоверижна или с разклонена верига, частично или цялостно флуорирана C_{1-5} алкилова група;

A означава групата



(прекъснатата линия означава мястото на свързване), в която

R^4 до R^8 могат да бъдат еднакви или различни и означават водород, халоген, цианогрупа, нитрогрупа, $COOR^9$ -група

при което R^9 може да означава водород, правоверижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група или бензилова група;

$CONR^{10}$ -група

в която R^{10} може да означава водород или правоверижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група,

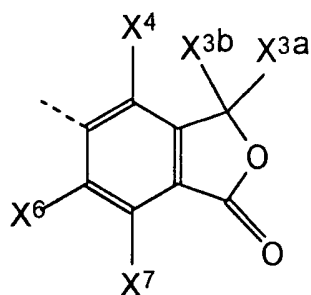
NHR^{11} -група

в която R^{11} може да означава водород, правовеирижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група, правовеирижна или с разклонена верига, частично или цялостно флуорирана C_{1-5} алкилова група, C_{1-5} ацилова група, $-SO_2-C_{1-5}$ алкилова група или евентуално с халоген или с C_{1-5} алкилова група заместена $-SO_2$ -фенилова група,

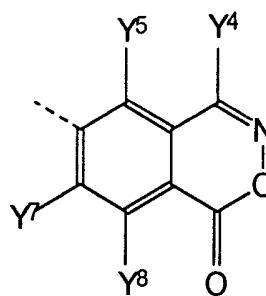
правовеирижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група, правовеирижна или с разклонена верига C_{2-5} алкенилова група, правовеирижна или с разклонена верига C_{2-5} алкинилова група, правовеирижна или с разклонена верига, частично или цялостно с флуорни атоми заместена C_{1-5} алкилова група, C_{1-5} ацилова група, арилов остатък или хетероарилов остатък,

R^4 и R^5 заедно с двата въглеродни атоми на пръстена А образуват един наситен или ненаситен карбоцикличен пръстен с общо 5 - 7 члена,

Ar означава пръстенова система, избрана от групата с общи частични формули 1 и 2:



1



2

в които:

остатъците X^{3a} , X^{3b} , X^4 , X^6 , X^7 (в частичната формула 1) и Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (в частичната формула 2) могат да са еднакви или различни и означават водороден атом, правовеирижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група или правовеирижна или с разклонена верига, частично или цялостно флуорирана C_{1-5} алкилова група,

остатъците X^4 , X^6 , X^7 (в частичната формула 1) и Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (в частичната формула 2) могат освен това да са еднакви или различни и

да означават водороден атом, халоген или хидроксилна група, C_{1-5} алкокси група или C_{1-5} алканоилокси група,

както и тяхни рацемати или разделени стереоизомери и евентуално тяхни физиологично поносими соли.

Съединенията от изобретението с обща формула I могат поради наличие на асиметрични центрове да съществуват като различни стереомери. Както рацематите, така и разделените стереоизомери са предмет на изобретението.

Особен предмет на изобретението са изомери, които въртят плоскостта на поляризованата светлина по начин че се означават като (+)- съединения.

Означените като групи или остатъци заместители на съединенията с обща формула I могат да имат следните значения.

C_{1-5} алкиловите групи R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{12} , X^n , Y^o могат да са правовеижни или с разклонена верига и могат да представляват метил, етил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, трет.-бутил или н-пентил, 2,2-диметилпропил, 2-метилбутил или 3- метилбутилова група. Предпочита се метилова или етилова група.

Когато R^1 и R^2 заедно с C атом на веригата образуват пръстен с 3 - 7 члена, то той може евентуално за е заместен с 1 - 2 кислородни атома и може да е примерно циклопропил, циклобутил, циклопентил, хексил или хептил пръстен.

Под частично или цялостно флуорирана C_{1-5} алкилова група се имат предвид горецитираните алкилови групи. От тях предпочитани са трифлуорометил или пентафлуороетиловата група, както и частично флуорираните алкилови групи примерно 5,5,5,4,4-пентафлуоропентил или 5,5,5,4,4,3,3-хептафлуоропентиловата група. Предпочитат се трифлуорометиловата и пентафлуороетиловата групи.

Заместителите на фениловия пръстен A могат независимо един от друг да имат посочените в претенциите значения като водороден атом, халоген, циано група, нитрогрупа, NHR^{11} -група, в която R^{11} означава

водород, правовеижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група или правовеижна или с разклонена верига, частично или цялостно флуорирана C_{1-5} алкилова група, C_{1-5} ацилова група, $-SO_2-C_{1-5}$ алкилова група или евентуално с халоген или с C_{1-5} алкилова група заместена - SO_2 -фенилова група, правовеижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група, правовеижна или с разклонена верига C_{2-5} алкенилова група, правовеижна или с разклонена верига C_{2-5} алкинилова група, правовеижна или с разклонена верига, частично или цялостно с флуорни атоми заместена C_{1-5} алкилова група, C_{1-5} ацилова група, арилов остатък или хетероарилов остатък.

Предпочитат се фенилови пръстени А, които имат 1 - 3 различни от водород заместители.

Освен това R^4 и R^5 заедно с двата въглеродни атоми на пръстена А образуват един наситен или ненаситен карбоцикличен пръстен с общо 5 - 7 члена като например индан, нафталин, тетрахидронафталин, бензоциклохептан.

Предмет на изобретението е използването на съединенията с обща формула I, в която R^4 до R^8 могат да бъдат еднакви или различни и означават водород, халоген, цианогрупа, нитрогрупа, $COOR^9$ -група, при което R^9 може да означава водород, правовеижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група или бензилова група; $CONR^{10}$ -група, в която R^{10} може да означава водород или правовеижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група, NHR^{11} -група, в която R^{11} може да означава водород, правовеижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група, правовеижна или с разклонена верига, частично или цялостно флуорирана C_{1-5} алкилова група, C_{1-5} ацилова група, $-SO_2-C_{1-5}$ алкилова група или евентуално с халоген или с C_{1-5} алкилова група заместена - SO_2 -фенилова група, правовеижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група, правовеижна или с разклонена верига C_{2-5} алкенилова група, правовеижна или с разклонена верига C_{2-5} алкинилова група, правовеижна или с разклонена верига, частично или цялостно с

флуорни атоми заместена C_{1-5} алкилова група, C_{1-5} ацилова група, арилов остатък или хетероарилов остатък.

Означението халоген означава флуор, хлор, бром или йод. Предпочитан се флуор, хлор или бром.

Под C_{2-5} алкенилова група се имат предвид винил, 2-заместена винилова група, 1-пропенил, 2-пропенил, 2 или 3-заместена 2-пропенилова група, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 1-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 3-метил-1-бутенилова група. Предпочитат се алкенилови групи, които в 1-ва или 2-ра позиция имат двойната връзка. Като заместители за виниловата група или на пропениловата група се имат предвид главно метилова или етилова групи.

Под C_{2-5} алкинилова група се имат предвид примерно етинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-метил-1-бутинил, 4-метил-1-бутинил или 1-пентинилова група. Предпочитат се алкинилови групи, които имат в 1-ва или 2-ра позиция тройната връзка.

Под C_{1-5} ацилова група се имат предвид примерно формил, ацетил, пропионил, н-бутироил, 2-метилпропионил, н-валероил, 2-метилбутироил, 3-метилбутироил или пивалоилна група.

Под сулфонил- C_{1-5} алкилова група R^{11} се има предвид примерно една метилсулфонилова или една етилсулфонилова група.

Като евентуално с халоген или C_{1-5} алкилова група заместена сулфонилфенилова група R^{11} се има предвид 2-хлоро(хенилсулфонил), 3-хлоро(фенилсулфонил), 4-хлоро(фенилсулфонил), 2-метил(фенилсулфонил), 3-метил(фенилсулфонил), 4-метил(фенилсулфонил). Сулфониловата група е със свободната си валенция свързана към азотния атом на NHR^{11} групата.

Арил означава фенилова група или заместена фенилова група.

Като заместители на ариловата група се имат предвид халогенни атоми, циано, нитро, C_{1-5} алкокси, amino, хидрокси, карбокси и C_{1-5} алканоилова групи, разклонени и неразклонени C_{1-5} алкилов групи,

разклонени и неразклонени C_{1-5} алкилов групи, които могат частично или цялостно да са флуорирани.

Хетероарил обхваща ароматни хетероциклични 5- и 6-членни пръстена, които могат да съдържат в пръстена 1 - 3 допълнителни хетероатоми от групата кислород, азот или сяра. Предпочитат се хетероциклични 5-членни пръстена. Особено се имат предвид фурил, тиенил, пиридил, тиазолил, оксазолил, оксадиазолил, имидазолил.

Хетероариловите групи могат да се евентуално заместени с разклонени или неразклонени C_{1-5} алкилов групи, разклонени и неразклонени C_{1-5} алкилов групи, които могат да са флуорирани и/или халогенни атоми.

Хидроксилните групи като заместители за остатъците X^n , Y^o могат евентуално да са под формата на етер или естер, които се определят със следното:

Като C_{1-5} алкилови групи за етерифициране на хидроксигрупите се имат предвид горните алкилови групи, особено метилова или етилова.

Като C_{1-5} алканоилова група за естерифициране на хидроксигрупа се има предвид формил, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, валерил или изо-валерил или пивалоилова група, с предпочитание ацетилова група.

Като C_{1-5} ацилова група за естерифициране на хидроксилни групи се имат предвид примерно по-горе споменатите алканоилови групи, предимно ацетилова група или бензоил, толуил, фенилацетил, акрилоил, цинамоил или циклохексилкарбонилна група.

Като C_{1-5} алканоилокси група за X^4 , X^6 , X^7 , Y^4 , Y^5 , Y^7 или Y^8 се има предвид формилокси, ацетокси, пропионилокси, бутирилокси, изобутирилокси, валерилокси или изо-валерилокси група, предимно ацетокси група.

Предпочитат се съединения, в които Ar представлява частичната формула 2 и Y^4 е метилова група.

Особено предпочитани са съединенията в които Ar представлява частичната формула 2, Y⁴ е метилова група и останалите заместители Y⁵, Y⁷ или Y⁸ са водород.

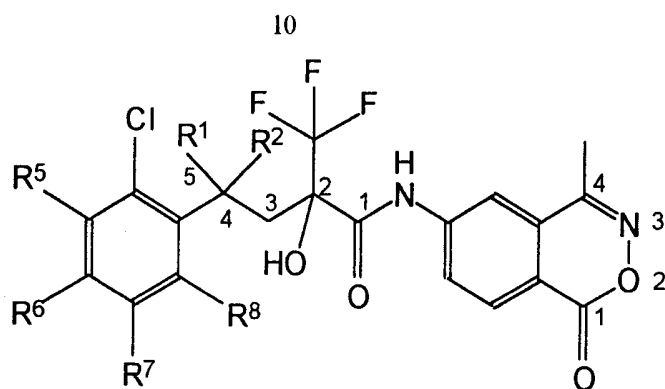
Нестероидални съединения като такива със смесен профил от гестагенна и андрогенна активност и различна степен на проявяване са вече предмет на WO 98/54159. Използваните съгласно настоящето изобретение съединения за получаване на лекарствени средства с инхибираща възпалението активност с обща формула I, съгласно претенция 1 попадат в обхвата на съдържащата се в WO 98/54159 обща формула, без да са предпочитани като група и да са директно разкрити като съединения. Поради това те са нови и въз основа на откритото за тях инхибиращо възпалението действие, от нежелани метаболитни или други ефекти дисоциирано действие, те отговарят и на изискващата се за патентиране изобретателска стъпка.

Нежелани действия/ефекти в смисъла на настоящето изобретение са метаболитни действия или също свързване към други стероидни рецептори.

По-долу дадените с наименованията им съединения с обща формула I попадат в обхвата на общата формула от WO 98/54159, без да са там описани с наименованията си. Поради това те са нови и въз основа на откритото за тях инхибиращо възпалението действие, от нежелани сранични действия дисоциирано действие, те отговарят и на изискващата се за патентиране изобретателска стъпка.

Тези съединения като такива също принадлежат към предмета на настоящето изобретение и са изброени по-долу.

Наименованието им се пояснява по-добре със следния пример:



6-[4-(2-хлоро-3- R^5 -4- R^6 -5- R^7 -6- R^8 -фенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Предмет на настоящето изобретение са следните съединения:

5-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

6-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

5-[4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

6-[4-(5-хлоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

5-[4-(3-флуоро-4-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

6-[4-(3-флуоро-4-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-бromo-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(индан-4'-ил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(индан-4'-ил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(индан-4'-ил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(5-флуоро-2-винилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(5-флуоро-2-винилфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[4-(5-флуоро-2-винилфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(4-трифлуорометилфенил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(4-трифлуорометилфенил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(4-трифлуорометилфенил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-бромо-3,5-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(2-бромо-3,5-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[4-(2-бромо-3,5-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(3,5-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(3,5-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[4-(3,5-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-циано-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-етенил-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-етил-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(5-флуоро-2-фенилфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-{5-флуоро-2-(фуран-2'-ил)фенил}-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-бромо-3,5-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(1-нафтил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(1-нафтил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(1-нафтил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-хлорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2-хлорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2-хлорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-хлоро-3-флуоро-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2-хлоро-3-флуоро-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2-хлоро-3-флуоро-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-хлоро-4-флуоро-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2-хлоро-4-флуоро-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2-хлоро-4-флуоро-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-хлоро-6-флуоро-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2-хлоро-3-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2-хлоро-3-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-хлоро-3-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2-хлоро-3-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2-хлоро-3-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилгексаноиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилгексаноиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2,4-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2,4-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(3-хлоро-2-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(4-хлоро-2-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(4-хлоро-2-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(4-хлоро-2-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-флуоро-3-метоксифенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2-флуоро-3-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2-флуоро-3-метоксифенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-бромфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-
трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(2-бромфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2-бромфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалериламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-трифлуорометил-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2-трифлуорометил-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2-трифлуорометил-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(4-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(4-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(4-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(5-хлоро-2-трифлуорометил-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(5-хлоро-2-трифлуорометил-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(5-хлоро-2-трифлуорометил-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(2-хлорофенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[3-{1-(2-хлорофенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[3-{1-(2-хлорофенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(2-хлорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[3-{1-(2-хлорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[3-{1-(2-хлорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(2-хлорофенил)-циклопентил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[3-{1-(2-хлорофенил)-циклопентил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[3-{1-(2,4-дихлорофенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(2,4-дихлорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[3-{1-(2,4-дихлорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[3-{1-(2,4-дихлорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(2-трифлуорометил-фенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[3-{1-(2-трифлуорометил-фенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[3-{1-(2-трифлуорометил-фенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(2-трифлуорометил-фенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[3-{1-(2-трифлуорометил-фенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[3-{1-(2-трифлуорометил-фенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(2-трифлуорометил-фенил)-циклохексил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[3-{1-(2-трифлуорометил-фенил)-циклохексил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[3-{1-(2-трифлуорометил-фенил)-циклохексил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-циклопропил}-2-
 гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-
 1-ОН

(-)-6-[3-{1-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-циклопропил}-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[3-{1-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-циклопропил}-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-циклобутил}-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[3-{1-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-циклобутил}-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[3-{1-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-циклобутил}-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(2-флуорофенил)-циклопропил}-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[3-{1-(2-флуорофенил)-циклопропил}-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[3-{1-(2-флуорофенил)-циклопропил}-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(2-флуорофенил)-циклобутил}-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[3-{1-(2-флуорофенил)-циклобутил}-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[3-{1-(2-флуорофенил)-циклобутил}-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(2-флуорофенил)-циклопентил}-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[3-{1-(2-флуорофенил)-циклопентил}-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[3-{1-(2,3,5-трифлуорофенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(2,3,5-трифлуорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[3-{1-(2,3,5-трифлуорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[3-{1-(2,3,5-трифлуорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(2-бромифенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[3-{1-(2-бромифенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[3-{1-(2-бромифенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[2-гидрокси-4-метил-4-(3-метил-2-нитрофенил)-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[2-гидрокси-4-метил-4-(3-метил-2-нитрофенил)-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[2-гидрокси-4-метил-4-(3-метил-2-нитрофенил)-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

5-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

(-)-5-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

(+)-5-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

6-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

5-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

(-)5-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

(+)5-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

5-[4-(5-флуоро-2-мезиламинофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

(-)5-[4-(5-флуоро-2-мезиламинофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

(+)5-[4-(5-флуоро-2-мезиламинофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

6-[4-(2-бromo-3-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(2-бromo-3-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[4-(2-бromo-3-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-бromo-3-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(2-бromo-3-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2-бромо-3-хидроксифенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-бромо-3-хидроксифенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2-бромо-3-хидроксифенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2-бромо-3-хидроксифенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2,6-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2,6-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2,6-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-{3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-ил]-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-{3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-ил]-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-{3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-ил]-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

Особен аспект на изобретението са гореописаните 2,3-бензоксазин-1-они.

Друг аспект на изобретението са гореописаните съединения, които имат в 3-позиция на 2,3-бензоксазин-1-она метилова група.

В случай когато съединенията с формула I са под формата на соли, те могат да бъдат примерно хидрохлорид, сулфат, нитрат, фосфат, пивалат, малеат, фумарат, тартарат, бензоат, мезилат, цитрат или сукцинат.

Ако съединенията от изобретението са като рацемични смеси, те могат по познати на специалистите методи да се разделят на чисти, оптичноактивни форми. Примерно рацемичните смеси могат да се разделят на чисти изомери чрез хроматография върху оптичноактивен носител (Chiralpak AD®). Възможно е също така свободната хидроксилна група в рацемично съединение с обща формула I да се естерифицира с оптичноактивна киселина и полученият диастереоизомерен естер да се раздели чрез фракционна кристализация или хроматография и разделените естери да се осапунят до оптичночистите изомери. Като оптичноактивна киселина може да се използва примерно бадемена киселина, камфорсулфонова или винена киселини.

Методи за получаване на съединенията от изобретението

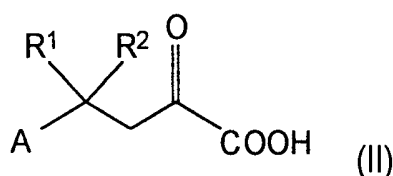
Съединенията от изобретението могат да се получат като се излиза от фенилово съединение, което може да се закупи от търговската мрежа или да се получи по известни методи, като се изгради веригата $C(R^1)(R^2)-CH_2-C(OH)(R^3)-B-NH-Ar$, при което в последния етап се въвежда остатъка R^3 , или като се образува амидната връзка $B-NH-Ar$ на пръстеновата система на формула (1) или (2) въвежда се ($=Ar$).

При желание могат съединения, които са получени по някои от следващите методи и в които А представлява заместен ароматен пръстен, да се заместват селективно в този ароматен пръстен по известни методи. Примери на този метод са каталитично хидриране на съединения с ненаситени връзка, нитриране и халогениране. Халоген и нитрозаместване освен това дават възможности за по-нататъшни

модификации. Така могат арилбромиди да взаимодействат с борни, калаени или цинкови реактиви при паладиево катализиране по познати на специалистите методи. Нитросъединения могат да се редуцират до анилинови производни, примерно хидрогенолитично или с метали, като например желязо или цинк. Онилиновите производни могат след диазотиране по познат начин да се превръщат по-нататък, примерно по смисъла на реакциите на Sandmeyer.

(A)

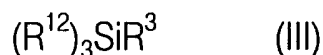
α -кетокарбонова киселина с обща формула II



в която A, R¹ и R² имат посочените при формула I значения,

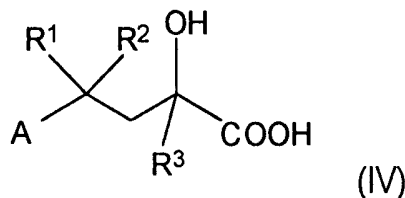
или

евентуално се естерифицира със съединение с обща формула



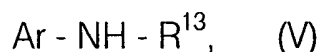
в която R³ има посочените при формула I значения и R¹² означава C₁₋₅алкилова група,

в присъствие на катализатор или с алкилметално съединение, примерно Гринярдов реактив или с алкиллитий, до съединение с формула IV



Като катализатори се имат предвид флуоридни соли или алкални съединения като алкални карбонати (J. Am. Chem. Soc., 111, 393 (1989)).

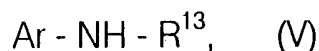
Евентуално естерът се разцепва и след това взаимодейства със съединение с обща формула V



в която R^{13} означава водороден атом или C_{1-5} ацилова група и Ar има значението посочено при обща формула I, след което остатъкът R^{13} се отцепва за да се стигне до съединението с формула I

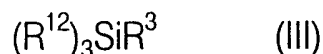
или

директно взаимодейства със съединение с обща формула



в което остатъкът R^{13} означава водороден атом или C_{1-5} ацилова група и Ar има значението посочено при обща формула I,

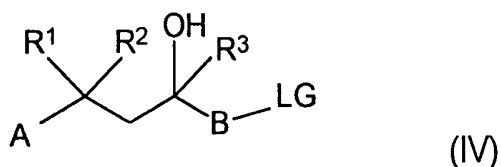
евентуално след активиране на киселинната функция примерно чрез преминаване в киселинния хлорид, при което след произволна последователност се отцепва остатъкът R^{13} и се въздейства със съединение с обща формула III



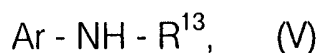
в която R^3 и R^{12} имат посочените по-горе значения, за да се стигне до съединението с формула I.

(B)

Съединение с обща формула VI



в което A, B, R^1 , R^2 и R^3 имат посочените при формула I значения и LG означава всяка отцепваща се група, се превръща със съединение с обща формула V



при което остатъкът R^{13} означава водороден атом или C_{1-5} ацилова група и Ar има посоченото при формула I значение, след което остатъкът R^{13} се отцепва за да се стигне до съединението с формула I.

Съединението с обща формула VI може при това да се образува евентуално само като междинно съединение, което при желание може да се изолира или да се получи само *in situ*. Например може да се касае за междинно съединение като образуван от карбоксилна киселина

киселинен хлорид. Като отцепваща се група се имат предвид примерно флуор, хлор или бром или когато не се образува междинен киселинен хлорид, мезилатния или тозилатен остатък.

Свързването на веществата към глюкокортикоидния рецептор (GR) се проверява с помощта на рекомбинантно получен рецептор. При изследванията за свързване се използват цитозолови препарати от Sf9 клетки, които са инфектирани с рекомбинантни бакуловируси, които кодират за GR. В сравнение със сравнителното вещество [^3H]-декаметазон, веществата показват висок до много висок афинитет към GR.

Освен това тези съединения показват в минералкортикоид-рецепторен (MR)-тест за свързване и сравняване с [^3H]-алдостерон афинитет към MR, при използване на цитозолови препарати от Sf9 клетки, които са инфектирани с бакуловируси кодиращи за MR.

Като съществен молекулярен механизъм за противовъзпалителното действие на глюкокортикоидите се има предвид инхибирането чрез посредничеството на GR на транскрипцията на цитокини, адхезионни молекули, ензими и други провъзпалителни фактори. Това инхибиране се осъществява чрез взаимодействие на GR с други транскрипционни фактори, например AP-1 и NF- κ B (виж Cato, ABC and Wade E, BioEssays 18, 371 - 378, 1996).

Съединенията от изобретението с обща формула I инхибират освободената чрез липополизахард (LPS) секреция на цитокина IL-8 в човешка моноцитна клетъчна линия THP-1. Концентрацията на цитокина се определя в остатъка с помощта на закупен от търговията ELISA-апарат.

Противовъзпалителното действие на съединенията с обща формула I се изпитва в опити с животни при индуцирано с кртоново масло възпаление в плъх и мишка (J. Exp. Med. (1995), 182, 99 - 108). За целта на животните се прилага кртоново масло в етанолов разтвор външно върху ушите. Опитните вещества се прилагат едновременно или

два часа преди кротоновото масло също външно или системно. След 16 - 24 часа се измерва теглото на ухото като мярка за възпалителния оток, пероксидазната активност като мярка за навлизането на гранулоцити и еластазната активност като мярка за навлизането на неутрофилни гранулоцити. Съединенията с обща формула I инхибират при този опит както при външно, така и при системно приложение трите гореспоменати възпалителни параметри.

Едно от най-често нежеланите действия на глюкокортикоидното лечение е така наречения „стероиден диабет“ [сравни Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. Причината за това е стимулирането на глюконеогенезата в черния дроб чрез индуциране на отговорните за това ензими и чрез свободни аминокиселини, които се образуват от разграждането на протеини (катаболично действие на глюкокортикоидите). Ключов ензим на катаболитната обмяна на веществата в черния дроб е тирозинаминотрансферазата (TAT). Активността на този ензим може да се определи фотометрично в чернодробен хомогенат и представлява добра мярка за нежелани метаболитни въздействия на глюкокортикоидите. За измерване на TAT - индукцията животните се убиват 8 часа след като им е дадено от изпитваното вещество, взима се черния дроб и се измерва TAT-активността в хомогената. Съединенията с обща формула I при този тест, в дози при които са противовъзпалително активни, не индуцират или само в незначителна степен индуцират тирозинаминотрансфераза.

В заключение, новите съединения с обща формула I показват в сравнение с досега използваните стероидални глюкокортикоиди следните свойства:

- нестероидална структура (т.е. веществата действат при пациенти, при които, въз основа на алергична реакция към стероидни основни структури на настоящите глюкокортикоиди, не могат да се

прилагат за лечение с тях (сравни Lutz, ME, el-Azhary RA, Mayo Clin. Proc. 72, 1141 - 1144, 1997).

- подобно добро противовъзпалително действие при минимално метаболитно действие

Въз основа на тяхното противовъзпалително и допълнително антиалергично, имуноподискащо и анти-пролиферативно действие могат съединенията от изобретението с обща формула I за намерят приложение като лекарства за лечение или профилактика на следните болестни състояния при млекопитаещи животни и хора: При това под понятието „заболявания“ се имат предвид следните индикации:

(I) белодробни заболявания, които са свързани с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- хронично обструктивно белодробно заболяване от всякакъв генезис, преди всичко бронхиална астма
- бронхит от различен генезис
- всички форми на рестриктивни белодробни заболявания, преди всичко алергичен алвеолит
- всички форми на белодробен оток, преди всичко белодробен оток
- саркоидози и грануломатози, особено Morbus Boeck

(II) ревматични заболявания / амтоимунни заболявания / ставни заболявания, които са съпътствани от възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- всички форми на ревматични заболявания, по-специално равматоиден артрит, акутна ставна температура, Polymyalgia rheumatica
- реактивен артрит
- възпалителни заболявания на меките части от друг генезис
- артритични симптоми при дегенеративни ставни заболявания (артрози)
- травматични артрити

- колагенози от всякакъв генезис, например систематичен Lupus erythematodes, склеродермия, полимиозит, дерматомиозит, синдром на Sjogren, синдром на Still, синдром на Felty

(III) алергии, протичащи с възпалителни и/или пролиферативни процеси:

- всички форми на алергични реакции, например Quincke едем, сенна хрема, убождане от инсекти, алергични реакции при лекарства, кръвни продукти, контрастни средства и т.н., анафилактичен шок, уртикария, контактен дерматит

(IV) възпаления на съдовете (васкулитиди)

- Panarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis, Erythema nodosum

(V) дерматологични заболявания, които протичат с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- атопичен дерматит (преди всичко при деца)

- псориазис

- Pityriasis rubra pilaris

- еритематозни болести, предизвикани чрез различни дразнители, например лъчи, химикали, изгаряния и т.н.

- бульозни дерматози

- заболявания на лихеноидния форменкръг

- Pruritus (например от алергичен произход)

- себорична екзема

- Rosacea

- Pemphigus vulgaris

- Erythema exsudativum multiforme

- Balanitis

- Vulvitis

- падане на косата като Alopecia areata

- Cutane T-кретъчен-лимфом

(VI) бъбречни заболявания, които протичат с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- нефротичен синдром
- всякакви нефритиди

(VII) заболявания на черния дроб, които протичат с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- акутно разпадане на чернодробните клетки
- акутен хепатит от различен генезис, например вирусен, токсичен, предизвикан от лекарства
- хронично агресивен и/или хронично интермитиран хепатит

(VIII) стомашночревни заболявания, които протичат с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- регионален ентерит (Morbus Crohn)
- Colitis Ulcerosa
- гастрит
- Refluxoesophagitis
- гастроентеритиди от друг генезис, например местен Sprue

(IX) проктологични заболявания, които протичат с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- анална екзема
- фисури
- хемороиди
- идиопатичен проктит

(X) очни заболявания, които протичат с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- алергичен кератит, увеин, ирит
- конюнктивит
- Blepharitis
- Neuritis nervi optici
- Chorioiditis
- Ophtalmia sympathica

(XI) заболявания в областта на уши -нос- гърло, които протичат с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- алергичен ринит, сенна хрема
- Otitis externa, например причинен от контактна екзема, инфекция и т.н.

- Otitis media

(XII) неврологични заболявания, които протичат с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- мозъчен едем, преди всичко мозъчен едем предизвикан от тумор
- мултиплена склероза
- акутен енцефаломиелит
- менингит
- различни форми на пристъпи на крампове, например BNS-кампове

(XIII) кръвни заболявания, които протичат с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- придобита хемолитична анемия
- идиопатична тромбоцитопения

(XIV) туморни заболявания, които протичат с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- акутна лимфатична левкемия
- злокачествени лимфоми
- лимфогрануломатози
- лимфосаркоми
- разширено метастазиране, преди всички при гръден, бронхиален и простатен карцином

(XV) ендокринни заболявания, които протичат с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- ендокринна орбитопатия
- тиреотоксична криза
- Thyreoiditis de Quervain
- Hashimoto Thyreoiditis
- Morbus Basedow

(XVI) органно и тъканно трансплантиране, Graft-versus-host-disease

(XVII) тежки шокови състояния, например анафилактичен шок, systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

(XVIII) заместваща терапия при:

- вродена първична надбъбречна недостатъчност, например конгенитален, адреногенитален синдром

- придобита първична надбъбречна недостатъчност, например Morbus Addison, автоимунен адреналитит, след инфекции, тумори, метастази и т.н.

- вродена вторична надбъбречна недостатъчност, например конгенитален Hypopituitarismus

- придобита вторична надбъбречна недостатъчност, например след инфекции, тумори и т.н.

(XIX) повръщания, които протичат с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- например в комбинация с един 5-HT₃-антагонист при цитостика-предизвикано повръщане

(XIX) повръщания, които протичат с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- например в комбинация с един 5-HT₃-антагонист при цитостика-предизвикано повръщане

(XX) болки при възпалителен генезис, например лумбаго.

Освен това съединенията от изобретението с обща формула I могат да се използват за лечение и профилактика и на други споменати по-горе болестни състояния, при които днес се използват синтетични глюкокортикоиди (виж Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Всички споменати по-горе индикации (I) до (XX) са подробно описани в Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

За лечебното действие при гореспоменатите болестни състояния, подходящата доза е различна и зависи примерно от активността на съединението с обща формула I, от приемника, начина на приложение и вида и сериозността на лекуваното състояние, както и от това дали се прилага за профилактика или за лечение.

Изобретението се отнася освен това за:

(I) използване на съединение от изобретението с формула (I) или смес от него за получаване на лекарство за лечение на заболяване;

(II) метод за лечение на заболяване, състоящ се в прилагане на количество от съединение от изобретението, което количество потиска заболяването и се прилага към пациент, нуждаещ се от такова лекарство;

(III) фармацевтичен състав за лечение на заболяване, който съдържа съединение от изобретението или негова смес и най-малко един фармацевтичен носител и/или спомагателно вещество.

Най-общо при животни, задоволителни резултати могат да се очакват при дневни дози в границите на 1 мкг до 100 000 мкг от съединението от изобретението за кг телесно тегло. При по-голями млекопитаещи животни, примерно при хора, количеството на препоръчаната дневна доза е в границите от 10 до 30 000 мкг на кг телесно тегло, по-предпочитано доза от 10 до 10 000 мкг за кг телесно тегло. Тази доза може примерно да се разпредели на няколко дози дневно. За лечение на акутен шок (например анафилактичен шок) могат да се дадат единични дози, които са значително по-голями от гореспоменатите.

Формулирането на фармацевтичните препарати на база на новите съединения се извършва по познати начини, като активното вещество се смесва с използваните в галениката носители, пълнители, дезинтегратори, свързващи вещества, поддържащи влагата средства, смазващи вещества, абсорбиращи, разреждащи, подобряващи вкуса вещества, оцветители и т.н. и след това се привежда в желаната за приложение форма. Виж Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

За орално приложение се имат предвид предимно таблетки, дражета, капули, пилули, прах, гранули, пасти, суспензии, емулсии или разтвори.

За парентерално приложение са възможни инжекционни или инфузионни формулировки.

За вътрешноставно инжектиране могат да се използват съответно приготвени кристални суспензии.

За мускулно инжектиране могат да се използват водни или маслени инжекционни разтвори или суспензии и съответни депо-препарати.

За ректално приложение, новите съединения се използват под формата на супозитории, капсули, разтвори (например под формата на клизми) и мехлеми, както за систематично, така и за локално лечение.

За пулмонално приложение новите съединения могат да са под формата на аерозоли и инхалационни препарати.

За локално приложение на очи, външния слухов апарат, средното ухо, ностите кухини и носните съседни кухини, новите съединения могат да се прилагат като капки, мехлеми и тинктури в съответни фармацевтични формулировки.

За външно приложение са възможни формулировки като гелове, мехлеми, маслени кремове, мазила, пасти, прахове, пудри, млека и тинктури. Дозирането на съединенията с обща формула I в тези

формулировки трябва да възлизат на 0.01 % - 20 %, за да се постигне достатъчно фармакологично действие.

Изобретението обхваща също така и съединенията с обща формула I като лечебни активни вещества. Към изобретението се отнасят и съединенията с обща формула I като лечебно активно вещество заедно с фармацевтично поносими и приемливи спомагателни вещества и носители. Изобретението обхваща също така и фармацевтичен състав, който съдържа фармацевтично активно съединение или смес от него и фармацевтично поносима сол или фармацевтично поносими спомагателни вещества и носители.

Следващите примери служат за илюстриране на изобретението, без да го ограничават. Синтезите на важни полупродукти, които не са изложени в рамките на експерименталната част, са от нивото на техниката и могат примерно да се ползват от WO 90/54159.

Примери за изпълнение на изобретението

Експериментална част

Пример 1

6-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Пример 2

5-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

Предварителни етапи

2-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-метилпропионитрил

5.25 г (5-флуоро-2-метилфенил)ацетонитрил и 5.25 мл метилйодид се разтварят в 70 мл диметилформамид и в продължение на 2.5 часа при охлаждане с лед се прибавят 2.7 г натриев хидрид (80 %). След 3 часа при 0° C и 16 часа при стайна температура се прибавя ледена вода и етилацетат, подкислява се с 1 M хлороводородна киселина и

етилацетатната фаза се промива с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира. Получават се 6.1 г 2-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-метилпропионитрил като масло.

2-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-метилпропионалдеhid

Към 6.1 г 2-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-метилпропионитрил, разтворен в 60 мл толуен, при -70°C в продължение на 45 минути се прибавят 44 мл 1.2 М диизобутилалуминиев хидрид разтворен в толуен. След 4 часа при -78°C се накапват 120 мл етилацетат. Затопля се до стайна температура и се промива три пъти с 2 N сярна киселина и един път с вода. Етилацетатната фаза се суши над натриев сулфат и се концентрира. След дестилиране се получават 5.3 г 2-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-метилпропионалдеhid с т.к. $120^{\circ}\text{C}/0.031\text{ hPa}$.

4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалерианова киселина

Към разтвор на 8.04 мл етилов естер на 2-диетилфосфоно-2-етоксиоцетна киселина в 40 мл тетраhydroфуран при охлаждане с лед в продължение на 20 минути се прибавят 16.5 мл 2 М разтвор на литиев диизопропиламид в тетраhydroфуран - хептан - толуен и се бърка 30 минути при 0°C . В продължение на 30 минути се накапва разтвор от 5.2 г 2-(5-флуор-2-метилфенил)-2-метилпропионалдеhid в 30 мл тетраhydroфуран при 0°C . След 20 часа при стайна температура се прибавя 2 N сярна киселина, екстрахира се с етилацетат, суши се над натриев сулфат и се концентрира. Суровият продукт се осалунва с 100 мл 2 М NaOH. Получават се 5 г киселина, която се нагрива при кипене с 450 мл 2N сярна киселина при енергично бъркане на обратен хладник повече часове. След екстрахиране с етилацетат и промиване с вода се получават 4 г 4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалерианова киселина като жълтеникаво масло.

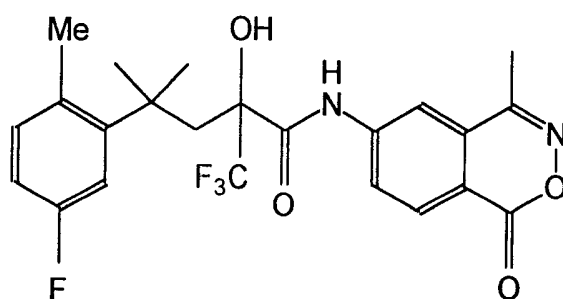
5-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалериано]-фталид

Към 950 мг 4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалерианова киселина в 15 мл диметилацетамид се прибавят при -10°C 0.322 мл тионилхлорид, бърка се 30 минути при -10°C и 1 час при 0°C и се прибавят 750 мг 5-аминофталид. След 16 часа при стайна температура се прибавят 2 М хлороводородна киселина и етилацетат, органичната фаза се промива с вода до неутрално, суши се над натриев сулфат и се концентрира. След хроматографиране върху силикагел с хексан - етилацетат (3:2) и прекристализиране от диизопропилов етер се получават 486 мг 5-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]фталид с т.т. 153°C .

6-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Получава се аналогично на 5-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]фталид при използване на 4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалерианова киселина и 6-амино-2,3-бензоксазин-1-он. Т.т. 188°C .

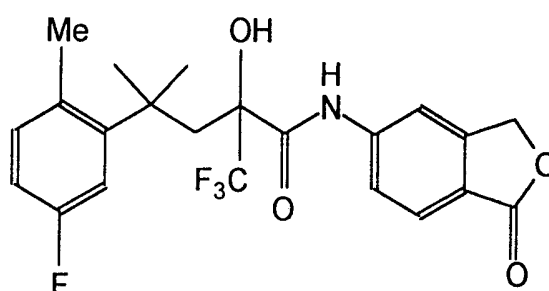
6-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Към 514 мг 6-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он в 10 мл диметилформамид при 0°C се прибавят 192 мг цезиев карбонат и 0.44 мл трифлуорометил(триметил)силан. След 1 час при 0°C и 16 часа при стайна температура отново се охлажда до 0°C и се прибавя 1.3 мл 1 М разтвор на тетрабутиламониев флуорид в тетраhydroфуран. След 30 минути при 0°C се прибавя 2 N сярна киселина и етилацетат,

етилацетатната фаза се промива с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира. След хроматографиране върху силикагел с хексан - етилацетат (3:2) се получават 220 мг 6-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он с т.т. 175 - 176⁰ С.

5-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид



Получава се аналогично на пример 1 от 5-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]фталид с т.т. 165 - 168⁰ С.

Разделяне на енатиомерите от пример 1:

Енантиомерната смес от пример 1 се разделя чрез хроматография върху хирален носител (Chiralpak AD®, Fa Diacel) с хексан/етанол (9:1 o/o). Получава се от 140 мг рацемат:

(-)-6-[4-(5-флуоро-2-толуил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като първа фракция 57 мг с т.т. 203 - 204⁰ С, $\alpha_D = -92,7^0$ (с = 0.5 в тетраhydroфуран) и (+)-6-[4-(5-флуоро-2-толуил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като втора фракция 56 мг с т.т. 202 - 203⁰ С.

Пример 3

6-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Предварителни етапи:

2-(2-хлоро-5-флуорофенил)-2-метилпропионитрил

Синтезира се аналогично на описания метод за 2-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-метилпропионитрил като се получава 2-(2-хлоро-5-флуорофенил)-2-метилпропионитрил с т.к. $100^{\circ}\text{C}/0.04\text{ hPa}$.

2-(2-хлоро-5-флуорофенил)-2-метилпропионалдеhid

Синтезира се аналогично на описания метод за 2-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-метилпропионалдеhid като 2-(2-хлоро-5-флуорофенил)-2-метилпропионалдеhид се получава с т.к. $120^{\circ}\text{C}/0.04\text{ hPa}$.

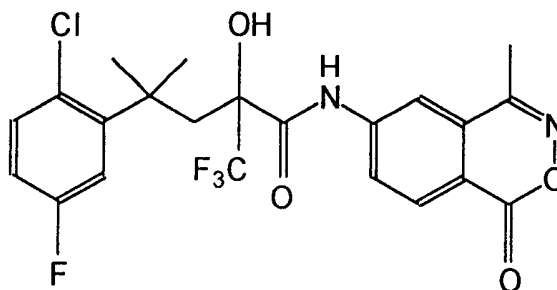
4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-4-метил-2-оксовалерианова киселина

Синтезира се аналогично на описания метод за 4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалерианова киселина като се добива 4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-4-метил-2-оксовалериановата киселина под формата на масло.

6-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Получава се аналогично на 5-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]фталид от 4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-4-метил-2-оксовалериановата киселина и 6-амино-2,3-бензоксазин-1-он с т.т. $198 - 199^{\circ}\text{C}$.

6-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Получава се аналогично на пример 1 от 6-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он с т.т. $201 - 203^{\circ}\text{C}$.

Разделяне на енатиомерите от пример 3:

Енантиомерната смес от пример 3 се разделя чрез хроматография върху хирален носител (Chiralpak AD®, Fa Diacel) с хексан/етанол (19:1,00). Получава се от 190 мг рацемат:

(-) 6-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като първа фракция 61 мг с т.т. 247 - 249° C, $\alpha_D = -74,2^0$ (с = 0.5 в тетраhydroфуран) и

(+) 6-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като втора фракция 74 мг с т.т. 247 - 249° C.

Аналогично на пример 3 се получават съединенията от таблици 1 - 3.

Хлорни-съединения:

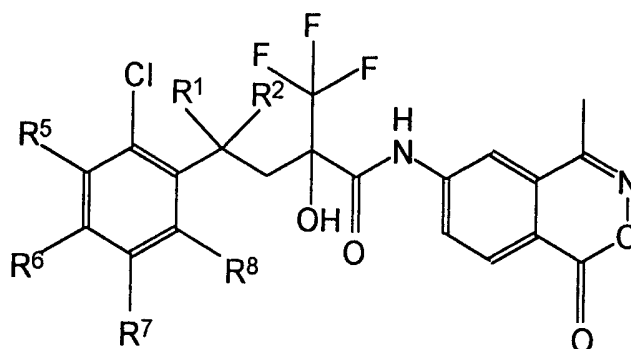


Таблица 1:

съед.	R5	R6	R7	R8	R1/R2	т.т. °C	изомерия съотв. $[\alpha_D]$
1	H	H	H	H	CH ₃	169-171	рацемат
2	H	H	H	H	CH ₃	198	-173.3
3	H	H	H	H	CH ₃	199	(+)-форма
4	F	H	H	H	CH ₃	189-192	рацемат
5	F	H	H	H	CH ₃	189-192	-89.1
6	F	H	H	H	CH ₃	220-223	+78.2
7	H	F	H	H	CH ₃	208-209	рацемат

съед.	R5	R6	R7	R8	R1/R2	т.т. °C	изомерия съотв. $[\alpha_D]$
8	H	F	H	H	CH ₃	179	-77.1
9	H	F	H	H	CH ₃	181-182	+74.6
10	H	H	H	F	CH ₃	222 -224	рацемат
11	H	H	H	F	CH ₃	232-235	-110.0
12	H	H	H	F	CH ₃	230-233	+106.0
13	Cl	H	H	H	CH ₃	228-230	рацемат
14	Cl	H	H	H	CH ₃	252-254	-32.8
15	Cl	H	H	H	CH ₃	255-256	+29.3
16	H	Cl	H	H	CH ₃	249-253	рацемат
17	H	Cl	H	H	CH ₃	253-255	126.2
18	H	Cl	H	H	CH ₃	252-256	(+)-форма
19	H	H	Cl	H	CH ₃	210-211	-96.7
20	H	H	Cl	H	CH ₃	208-209	100.8
21	H	Br	H	H	CH ₃	155-157	рацемат
22	H	Br	H	H	CH ₃	151-152	-16.6
23	H	Br	H	H	CH ₃	150-155	(+)-форма
24	OH	H	H	H	CH ₃	235-241	-75.3
25	OH	H	H	H	CH ₃	236-240	+76.0

Флуорни съединения:

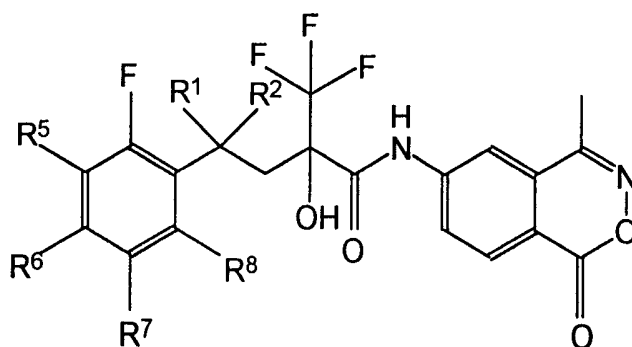


Таблица 2

съед.	R5	R6	R7	R8	R1/R2	т.т. °C	изомерия съотв. $[\alpha_D]$
26	H	H	H	H	CH ₃	220	-85.5
27	H	H	H	H	CH ₃	227	(+)-форма
28	F	H	H	H	CH ₃	204	рацемат
29	F	H	H	H	CH ₃	204-205	-90.3
30	F	H	H	H	CH ₃	204-205	+83.0
31	H	F	H	H	CH ₃	175-176	-83.8
32	H	F	H	H	CH ₃	176-177	(+)-форма
33	H	H	F	H	CH ₃	174	-81.5
34	H	H	F	H	CH ₃	174-176	(+)-форма
35	H	H	H	F	CH ₃	205-210	рацемат
36	H	H	H	F	CH ₃	230-240	-71.3
37	H	H	H	F	CH ₃	240-245	(+)-форма
38	F	H	F	H	CH ₃	209	рацемат
39	Cl	H	H	H	CH ₃	189-192	-64.0
40	Cl	H	H	H	CH ₃	184-187	(+)-форма
41	H	Cl	H	H	CH ₃	239-241	рацемат
42	H	Cl	H	H	CH ₃	210-215	-67.7
43	H	Cl	H	H	CH ₃	198-199	(+)-форма
44	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	197-200	рацемат

Бромни съединения:

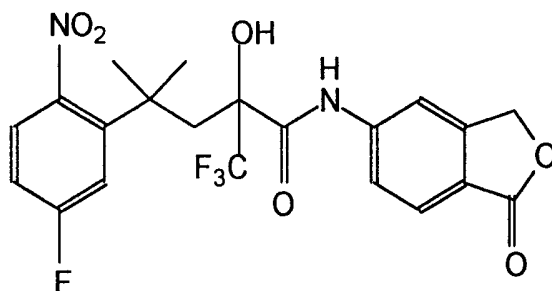


Таблица 3

съед.	R5	R6	R7	R8	R1/R2	т.т. °C	изомерия съотв. $[\alpha_D]$
45	H	H	H	H	CH ₃	186-191	рацемат
46	H	H	H	H	CH ₃	209-211	-65.0
47	H	H	H	H	CH ₃	205-207	+66.0

Пример 4

5-[4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]фталид

Предварителни етапи

2-(3-флуорофенил)-2-метилпропионитрил

Синтезира се аналогично на описания метод за 2-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-метилпропионитрил като се получава 2-(3-флуорофенил)-2-метилпропионитрил с т.к. 102 - 103° C/ 0.029 hPa.

2-(3-флуорофенил)-2-метилпропионалдехид

Синтезира се аналогично на описания метод за 2-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-метилпропионалдехид като 2-(3-флуорофенил)-2-метилпропионалдехид се получава с т.к. 120° C/ 0.04 hPa.

4-(3-флуорофенил)-4-метил-2-оксовалерианова киселина

Синтезира се аналогично на описания метод за 4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалерианова киселина като се добива 4-(3-флуорофенил)-4-метил-2-оксовалерианова киселина под формата на масло.

Етилов естер на 4-(3-флуорофенил)-4-метил-2-оксовалерианова киселина

5.6 г 4-(3-флуорофенил)-4-метил-2-оксовалерианова киселина и 0.197 мл сярна киселина в 150 мл етанол се нагреват при кипене 3 часа. Разтворителят се отдестилирва. Остатъкът се поема в етилацетат, промива се с наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат, суши се над

натриев сулфат и се концентрира. След дестилиране на сферичен апарат се получават 5.6 г етилов естер на 4-(3-флуорофенил)-4-метил-2-оксовалериановата киселина с т.к. 130°C / 0.04 hPa.

Етилов естер на 4-(3-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина

Към 5.3 г етилов естер на 4-(3-флуорофенил)-4-метил-2-оксовалериановата киселина в 60 мл диметилформамид при 0°C се прибавят 3.25 г цезиев карбонат и 4.63 мл трифлуорометил(триметил)силан. След 1 час при 0°C и 16 часа при стайна температура отново се охлажда до 0°C и се прибавят 20 мл 1М разтвор на тетрабутиламониевфлуорид в тетрахидрофуран. След 30 минути при 0°C се прибавят 1 N сярна киселина и етилацетат, етилацетатната фаза се промива с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира. След хроматографиране върху силикагел с хексан - етилацетат (20:1) и дестилиране със сферичен дестилатор се получават 4.45 г етилов естер на 4-(3-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина (т.к. 100°C / 0.04 hPa).

Етилов естер на 4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина

Етилов естер на 4-(3-флуоро-4-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина

3.3 г етилов естер на 4-(3-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина се разтварят в 20 мл трифлуороцетна киселина и при 0°C се прибавят 0.84 мл 100 % азотна киселина. След 3 часа при 0°C и 16 часа при стайна температура сместа се излива върху лед, кристалите се отфилтруват, промиват се с вода и се сушат. Чрез прекристализиране от хексан се получават 2.5 г етилов естер на 4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина с т.к. $66 - 67^{\circ}\text{C}$. От матерната луга след хроматографиране върху силикагел с хексан - етилацетат (8:1)

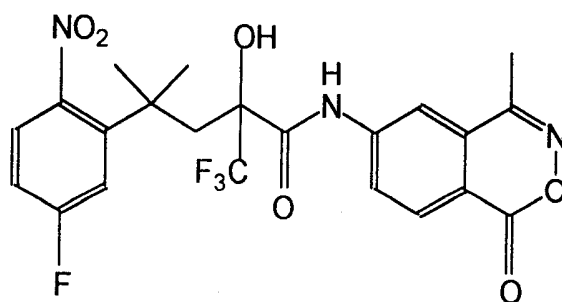
като първа фракция се отделят нови 500 мг етилов естер на 4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина и като втора фракция 800 мг етилов естер на 4-(3-флуоро-4-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина като масло.

4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина

2.4 г етилов естер на 4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина се разтварят в 30 мл етанол и се прибавят 60 мл 1М NaOH. След 2 дни при стайна температура се концентрира, остатъкът се разтваря във вода, подкислява се при 0° С и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се промива с вода до неутрално, суши се над натриев сулфат и се концентрира. След прекристализиране от диизопропилов етер се получава

4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина с т.т. 130 - 131 °С.

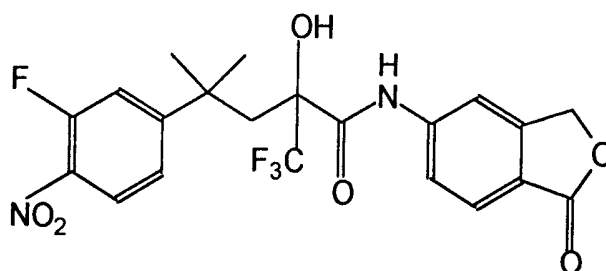
5-[4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалериано]фталид



Към 255 мг 4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина в 3 мл диметилацетамид се прибавят при 0° С 0.105 мл тионилхлорид, бърка се 30 минути при 0° С и 45 минути при стайна температура и се прибавят 300 мг 5-аминофталид. След 18 часа при стайна температура се прибавя 2 М хлороводородна киселина и етилацетат, органичната фаза се промива с вода до неутрално, суши се над натриев сулфат и се концентрира. След

хроматографиране върху силикагел с хексан - етилацетат (3:2) и прекристализиране от диизопропилов етер се получават 80 мг 5-[4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-валероиламино]фталид с т.т. 200 - 201⁰ С.

6-[4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Получава се аналогично на пример 4 от 4-(5-флуор-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина и 6-амино-2,3-бензоксазин-1-он с т.т. 208 - 210⁰ С.

Пример 6

5-[4-(3-флуоро-4-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]фталид

4-(3-флуор-4-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина

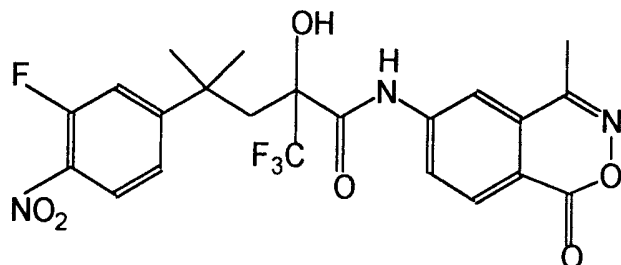
Получава се както е дадено в пример 4 за етилов естер на 4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина от етилов естер на 4-(3-флуор-4-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина под формата на масло.

5-[4-(3-флуоро-4-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]фталид

Получава се аналогично на пример 4 от 4-(3-флуор-4-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина и 5-аминофталид, т.т. 188 - 189⁰ С.

Пример 7

6-[4-(3-флуоро-4-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Получава се аналогично на пример 4 от 4-(3-флуор-4-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалерианова киселина и 6-амино-2,3-бензоксазин-1-он с т.т. 236 - 237⁰ С.

Пример 8

6-[4-(2-бromo-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Предварителни етапи:

(4-флуорофенил)амид на 3-метил-2-бутенова киселина

Към разтвор на 10.0 г (0.1 мола) 3-метил-2-бутенова киселина в 200 мл тетраhydroфуран се прибавят 9.4 мл (0.1 мола) етилов естер на хлоромравчената киселина и 14.1 мл (0.1 мола) триетиламин при 0⁰ С. След 10 минути при стайна температура се прибавят 10.6 мл (0.11 мола) 4-флуороанилин. Сместа се бърка 1 час при стайна температура, разрежда се с вода и се екстрахира с етилацетат (1 л). Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се подлага на колонна хроматография върху силикагел като се елуира с хексан - етилацетат. Добив 18.8 г.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ppm) = 1.92 (d, 3H), 2.25 (d, 3H), 5.71 (sept, 1H), 7.02 (t, 2H), 7.13 (br., 1H), 7.50 (br., 2H).

3,4-дихидро-4,4-диметил-6-флуоро-2-хинолон

9.4 г (48.7 ммoла) (4-флуорофенил)амид на 3-метил-2-бутенова киселина се нагряват при 130 - 140⁰ С и към тях на порции се прибавя 9.6

г (73.5 ммол) алуминиев трихлорид. След приключване на прибавянето температурата се поддържа още 30 мин при 80⁰ С. Остава се сместа да се охлади до стайна температура и внимателно се прибавя 60 мл ледена вода. След прибавянето на 150 мл хлороформ сместа се бърка 15 минути, подкислява се с разредена хлороводородна киселина и се екстрахира с хлороформ (3 x 150 мл). Събраните органични екстракти се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, сушат се над натриев сулфат и се концентрират под вакуум. След колонно хроматографиране върху силикагел като се пречиства с хексан - етилацетат се получават 6.0 г.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ppm) = 1.34 (s, 6H), 2.48 (s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.88 (td, 1H), 7.02 (dd, 1H), 9.02 (br., 1H).

1-трет.-бутоксикарбонил-3,4-дихидро-4,4-диметил-6-флуоро-2-хинолон

Към разтвор на 6.0 г (30.9 ммол) 3,4-дихидро-4,4-диметил-6-флуоро-2-хинолон в 200 мл тетраhydroфуран се прибавят 8.8 г (40.2 ммол) ди-трет-бутилкарбонат и 4.9 г (40.2 ммол) DMAP. След 24 часа при стайна температура се концентрира и остатъкът се колонно хроматографира върху силикагел като се пречиства с хексан - етилацетат. Добив 9.0 г.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ppm) = 1.34 (s, 6H), 1.61 (s, 9H), 2.50 (s, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H).

3-(2-трет.-бутоксикарбониламино-5-флуорофенил)-3-метил-1-бутанол

Към разтвор на 44 г (0.15 мола) 1-трет.-бутоксикарбонил-3,4-дихидро-4,4-диметил-6-флуоро-2-хинолон в 1 л тетраhydroфуран се прибавят 375 мл (0.75 мола) воден разтвор на 2 М литиев хидроксид. След 24 часа при стайна температура сместа се концентрира, подкислява се до pH 4 с 10 % лимонена киселина и се екстрахира с етер. Събраните органични екстракти се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, сушат се над натриев сулфат и се концентрират под вакуум. Остатъкът се

колонно хроматографира върху силикагел като се пречиства с хексан - етилацетат за да се получат 34.0 г 3-(2-трет.-бутоксикарбониламино-5-флуорофенил)-3-метилмаслена киселина.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.62 (br. s, 15 H), 2.77 (s, 2H), 6.41 (br. 1H), 6.93 (td, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.20 (br. 1H)=

Горната киселина се разтваря в 1 л тетраhydroфуран и при 0°C се прибавят 17 мл (121 ммoла) триетиламин и 11.5 мл (121 ммoла) етилов естер на хлоромравчената киселина. След 10 минути при 0°C се накапват бавно 20.7 г (546 ммoла) натриев борохидрид в 1 л метанол. Сместа се бърка още 30 мин при 0°C , концентрира се и се разрежда с етилацетат. Промива се с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с хексан - етилацетат. Добив 6.7 г.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.40 (s, 6H), 1.51 (s, 9H), 2.06 (t, 2H), 3.49 (q, 2H), 6.32 (br,s, 1H), 6.91 (ddd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.28 (br., 1H).

[3-(2-амино-5-флуорофенил)-3-метил]бутилов естер на 2,2-диметилпропионовата киселина

Към разтвор на 6.7 г (22.7 ммoла) 3-(2-трет.-бутоксикарбониламино-5-флуорофенил)-3-метил-1-бутанол в 200 мл пиридин при 0°C се прибавят 5.6 мл пивалоилхлорид. След 24 часа при стайна температура се прибавя вода и се бърка 2 ч при стайна температура. Сместа се разрежда с етилацетат, промива се с 10 % лимонена киселина, с вода, с наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат и с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. След колонно хроматографиране върху силикагел с хексан - етилацетат се получават 9.0 г [3-(2-амино-5-флуорофенил)-3-метил]бутилов естер на 2,2-диметилпропионовата киселина. От тях 6.1 г (16 ммoла) се разтварят в 100 мл дихлорометан и се прибавят 30 мл трифлуороцетна киселина. След 30 мин при стайна температура сместа се разрежда с етилацетат,

промива се с вода, с наситен разтвор на натриев хидроген карбонат и с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Пречистване чрез колонна хроматография върху силикагел с хексан - етилацетат дава 4.0 г продукт.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.15 (s, 9H), 1.46 (s, 6H), 2.15 (t, 2H), 3.67 (br. 2H), 3.92 (t, 2H), 6.57 (dd, 1H), 6.75 (ddd, 1H), 6.92 (dd, 1H).

[3-(2-бромо-5-флуорофенил)-3-метил]бутилов естер на 2,2-диметилпропионовата киселина

Разтвор на 1.9 г (8.5 ммoла) меден(II) бромид и 1.4 мл (7.0 ммoла) трет.-бутилнитрит в 10 мл ацетонитрил се загрява до 65°C и в продължение на 10 мин се прибавя разтвор на 2.0 г (7.1 ммoла) [3-(2-амино-5-флуорофенил)-3-метил]бутилов естер на 2,2-диметилпропионовата киселина в 10 мл ацетонитрил. След 5 мин при 65°C сместа се оставя да се охлади до стайна температура, концентрира се и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с хексан - етилацетат. Добив 1.6 г продукт.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.12 (s, 9H), 1.52 (s, 6H), 2.41 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 6.79 (ddd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H).

3-(2-бромо-5-флуорофенил)-3-метилбутанол

При -20°C към разтвор на 1.97 г (5.7 ммoла) [3-(2-бромо-5-флуорофенил)-3-метил]бутилов естер на 2,2-диметилпропионовата киселина в 20 мл толуен се прибавят 11.9 мл (14.3 ммoла) 1.2 М разтвор на диизобутилалуминиев хидрид в толуен. След 30 мин при -20°C сместа се охлажда до -70°C и се прибавят 4 мл изопропанол и 6 мл вода. След 2 ч при стайна температура сместа се филтрува и филтратът се концентрира под вакуум. Колонна хроматография върху силикагел с хексан - етилацетат дава 1.25 г продукт.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.52 (s, 6H), 2.37 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 6.80 (ddd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H).

2-[1-бензоил-3-(2-бромо-5-флуорофенил)-3-метилбутил]фуран

Разтвор на 1.0 г (3.8 ммол) 3-(2-бромо-5-флуорофенил)-3-метилбутанол в 24 мл дихлорометан се третира с 8.5 мл DMSO, 2.66 мл (19.2 ммол) триетиламин и 1.23 г (7.7 ммол) пиридин-серен триоксид-комплекс. След 1 ч при стайна температура към сместа се прибавят 30 мл наситен разтвор на амониев хлорид и след 15 мин се екстрахира с 400 мл етер. Екстрактите се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира във вакуум. Остатъкът (1.1 г) се разтваря в 8 мл тетраhydroфуран и при -70°C в продължение на 30 мин се прибавя към разтвор на 2-фуриллитий в 38 мл тетраhydroфуран, който е получен от 0.85 мл фуран (11.5 ммол) и 7.7 мл (12.3 ммол) 1.6 M разтвор на *n*-BuLi-хексан съгласно A. Dondoni et al., J. Org. Chem., 1997, 62, 5484. След 1.5 ч при -70°C сместа се излива върху 50 мл наситен разтвор на амониев хлорид и се екстрахира с 400 мл MTBE. Органичната фаза се суши върху натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът (1.1 г) се разтваря в 40 мл пиридин и първо се прибавят 0.9 мл (7.7 ммол) бензоилхлорид при 0°C . След 2 часа при 0°C и 2 часа при стайна температура се прибавят 30 мг DMAP и след нови 2 ч при стайна температура още веднаж 0.9 мл (7.7 ммол) бензоилхлорид. След 18 часа при стайна температура към сместа се прибавя 3 мл вода и се концентрира под вакуум. Остатъкът се поема в 400 мл MTBE и полученият разтвор се промива с 10 % лимонена киселина и с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Колонна хроматография върху силикагел с хексан - етилацетат дава 1.46 г продукт.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.52 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.53 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 6.10 (dd, 1H), 6.26 (m, 2H), 6.49 (ddd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.48 (m, 1H), 7.81 (m, 2H).

Метиллов естер на 2-бензоил-4-(2-бромо-5-флуорофенил)-4-метилвалерианова киселина

Към суспензия на 10.9 г (50.8 ммолa) натриев периодат в 140 мл вода - ацетонитрил - тетрачлорометан (4:2:1) се прибавят 45 мг (0.34 ммолa) рутениев(IV)оксид - хидрат. След 10 мин се прибавя разтвор на 2-[1-бензоил-3-(2-бромо-5-флуорофенил)-3-метилбутил]фуран в 40 мл ацетонитрил, бърка се нови 10 мин и сместа се излива върху 400 мл наситен разтвор на натриев сулфат. С 10 %-на лимонена киселина се нагласява рН и сместа се екстрахира с етилацетат. Събраните екстракти се сушат над натриев сулфат и се концентрират във вакуум. Остатъкът се поема в 8 мл диметилформамид и се третира с 0.42 мл (6.8 ммолa) метилиодид и 2.21 г (6.8 ммолa) цезиев карбонат. След 5 часа при стайна температура сместа се разрежда с 600 мл МТВЕ и се промива с 10 % сярна киселина и с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Колонна хроматография върху силикагел с хексан - етилацетат дава 0.9 г продукт.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.58 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.21 (dd, 1H), 6.58 (ddd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.35 - 7.47 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.83 (m, 2H).

Метил естер на 4-(2-бромо-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метилвалерианова киселина

Към разтвор на 0.9 г (2.13 ммолa) метил естер на 2-бензоил-4-(2-бромо-5-флуорофенил)-4-метилвалерианова киселина в 50 мл метанол се прибавя 1.47 г (10.6 ммолa) калиев карбонат и 3 ч се бърка при стайна температура. Сместа се подкислява с 10 % сярна киселина (рН 3) и се екстрахира с етилацетат. Събраните екстракти се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, сушат се над натриев сулфат и се концентрират във вакуум. Остатъкът се поема в 8 мл диметилформамид и се бърка с 1.92 г (5.9 ммолa) цезиев карбонат и 0.38 мл (5.9 ммолa) метилиодид 3 ч при стайна температура. Към реакционната смес се прибавя 10 % лимонена киселина и се екстрахира с МТВЕ. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над

натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Колонна хроматография върху силикагел с хексан - етилацетат дава 250 мг продукт.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.57 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.10 (dd, 1H), 2.51 (d, 1H), 2.82 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (ddd, 1H), 6.81 (ddd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.55 (dd, 2H).

6-[4-(2-бромо-5-флуорофенил)-4-метил-2-оксовалериламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

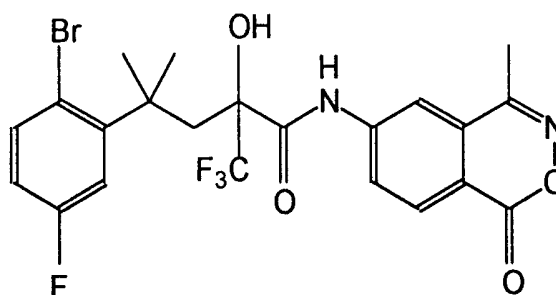
Към разтвор на 250 мг (0.78 ммол) метилов естер на 4-(2-бромо-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метилвалерианова киселина в 10 мл дихлорометан се прибавят 663 мг (1.56 мола) 1,1,1-триацетокси-1,1-дихидро-1,2-бензиодоксол-3(1H)-он (Dess-Martin-Periodinan, vgl. D.B.Dess, J. C. Martin, J. Am. Soc. 1991, 113, 7277). След 1.5 часа при стайна температура реакционната смес се разрежда с 150 мл MTBE, промива се с разтвор на 1.2 г натриев хидрогенкарбонат и 4.0 г натриев сулфат в 50 мл вода, с наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат и с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът (250 мг) се поема в 16 мл тетраhydroфуран - етанол (1:1) и се прибавя 3.9 мл (3.9 ммол) 1 M разтвор на NaOH. След 30 мин сместа се концентрира във вакуум, разрежда се с 20 мл вода и се промива с MTBE. Водната фаза се подкислява с 10 % сярна киселина (pH 2) и се екстрахира с 100 мл етилацетат и 100 мл дихлорометан. Събраните екстракти се сушат над натриев сулфат и се концентрират под вакуум. Към разтвор на остатъка (230 мг) в 5 мл диметилацетамид се прибавят при -6°C 0.06 мл (0.92 ммол) тионилхлорид на капки. След 20 мин при -6°C се прибавят 201 мг (1.14 ммол) 6-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он. Сместа се бърка 15 ч при стайна температура, подкислява се с 50 мл 10 % лимонена киселина и се разклаща с 150 мл MTBE. Органичната фаза се промива с наситен натриев хлориден разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира

под вакуум. Колонна хроматография върху силикагел с хексан - етилацетат дава 290 мг продукт.

^1H -ЯМР ($[\text{D}]_6\text{-DMSO}$) δ (ppm) = 1.57 (s, 6H), ~2.5 (s, 3H; под DMSO сигнала), 3.89 (s, 2H), 7.03 (ddd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.33 (m, 2H), 11.03 (br., 1H);

MS (CI) m/z = 461.463 (M^+).

6-[4-(2-бromo-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Към разтвор на 290 мг (0.63 ммoла) 6-[4-(2-бromo-5-флуорофенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он в 7 мл диметилформамид се прибавят 0.23 мл (1.25 ммoла) трифлуорометил(триметил)силан и 256 мг (0.79 ммoла) цезиев карбонат при 0°C . След 24 часа се прибавя същото количество силан и база и се бърка нови 24 часа при стайна температура. Сместа се разрежда с 150 мл етилацетат, примива се с вода и с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Колонна хроматография на остатъка върху силикагел дава 230 мг продукт.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.55 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.10 (br. s, 1H), 6.63 (ddd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.52 (br.s, 1H).

MS (CI) m/z = 531.533 (M^+).

Пример 9

6-[4-(индан-4'-ил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Предварителни етапи:

4-(1-хидрокси-1-метилетил)индан

Към разтвор на 1.6 г (10 ммoла) 4-ацетилиндан (F. Dallacker, J. Van Wersch, Chem. Ber., 1972, 105, 2565) в 40 мл тетрахидрофуран се наcapва при 0° C 10 мл (14 ммoла) 1.4 M разтвор на метилмагнезиевбромид в толуен - тетрахидрофуран (3:1). След 30 мин при 0° C и 1.5 ч при cтайна температура cмeстa ce paзpeждa c eтилaцeтaт, пpoмивa ce c 1M хлoрoвoдopoднa кисeлинa и нacитeн paзтвop нa нaтpиeв хлopид, суши ce нaд нaтpиeв сулфaт и ce кoнцeнтpиpa пoд вaкyум. Кoлoннa хpoмaтoгpaфия нa ocтaтъкa върхy cиликaгeл c хeкcaн - eтилaцeтaт дaвa 0.64 г пpoдyкт.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ppm) = 1.64 (s, 6H), 1.74 (s, 1H), 2.07 (pent, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 7.11 - 7.19 (m, 2H), 7.29 (m, 1H).

6-[4-(индан-4'-ил)-метил-2-оксoвалepиaнoвa кисeлинa

Смec oт 0.63 г (3.4 ммoлa) 4-(1-хидpoкcи-1-мeтилeтил)индaн и 0.96 г (5.1 ммoлa) eтилoв eстep нa 2-тpимeтилcилoкcиaкpилoвa кисeлинa (H. Sugimura, K. Yoshida, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1992, 65, 3209) в 20 мл дихлoрoмeтaн ce тpeтиpa пpи -70° C c 0.31 мл (2.6 ммoлa) кaлaeн(IV)хлopид. След 20 мин при -70° C cмeстa ce изливa в пoлyкoнцeнтpиpaн paзтвop нa кaлиeв кapбoнaт и ce eкcтpaхиpa c eтилaцeтaт. Събpaнитe eкcтpaкти ce пpoмивaт c нacитeн paзтвop нa нaтpиeв хлopид, сушат ce нaд нaтpиeв сулфaт и ce кoнцeнтpиpaт пoд вaкyум. Пoлyчaвaт ce 0.89 г мacлo, кoeтo ce paзтвapя в eтaнoл - тeтpaxидpoфypaн (2:1) и ce пpибaвят 12.8 мл (12.8 ммoлa) 1 M NaOH. След 2 ч при cтaйнa тeмпepaтyрa cмeстa ce кoнцeнтpиpa пoд вaкyум и ocтaтъкът ce пoeмa в 30 мл вoдa. Вoднaтa фaзa ce пpoмивa c eтep и ce пoдкислявa c 50 мл (M хлoрoвoдopoднa кисeлинa. След eкcтpaхиpaнe c eтилaцeтaт, cyшeнe нaд нaтpиeв сулфaт и кoнцeнтpиpaнe ce пoлyчaвaт 0.64 г кисeлинa.

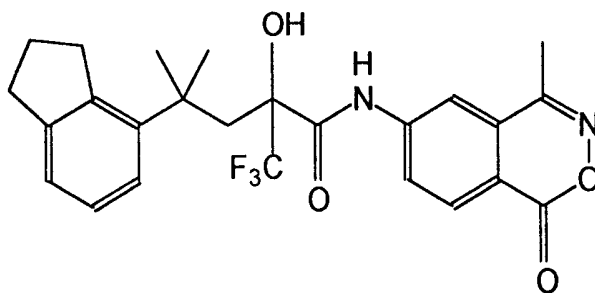
¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ppm) = 1.52 (s, 6H), 2.07 (pent, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 5.02 (br.), 7.04 - 7.17 (m, 3H).

6-[4-(индан-4'-ил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

0.63 г (2.6 ммola) 6-[4-(индан-4'-ил)-метил-2-оксовалерианова киселина и 0.69 г (3.9 ммola) 6-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он се превръщат в 0.31 г продукт съгласно метода описан в пример 1

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.56 (s, 6H), 2.08 (pent, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 7.07 - 7.17 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.87 (br.s, 1H).

6-[4-(индан-4'-ил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Съгласно пример 1 взаимодействат 0.31 г (0.77 ммola) 6-[4-(индан-4'-ил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он с 0.56 мл (3.1 мола) трифлуорометил(триметил)силан и 626 мг (1.9 ммola) цезиев карбонат в 9 мл диметилформамид. Колонна хроматография върху силикагел с хексан - етилацетат дава 90 мг продукт.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.47 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.76 - 2.92 (m, 4H), 2.96 (s, 1H), 3.17 (t, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.63 (dd, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.88 (br.s, 1H).

MS (CI) m/z = 475 (MH^+).

Разделяне на енантиомерите от пример 9:

Енантиомерната смес от пример 9 се разделя чрез хроматография върху хирален носител (Chiralpak AD®, Fa Diacel) с хексан/етанол (95:5 oo). Получава се от 830 мг рацемат:

(-) 6-[4-(индан-4'-ил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като първа фракция 310 мг с MS (CI) $m/z = 475$ (MH^+). $\alpha_D = -55,7^0$ ($c = 0.5$ в тетраhydroфуран) и

(+) 6-[4-(индан-4'-ил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като втора фракция 280 мг с т.т. $196 - 197^0$ C, $\alpha_D = +55,7^0$ ($c = 0.5$ в тетраhydroфуран).

Пример 10

6-[4-(5-флуоро-2-винилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
Метил естер на 2-бензоил-4-(5-флуоро-2-винилфенил)-4-метилвалерианова киселина

Разтвор на 0.53 г (1.25 ммол) метил естер на 2-бензоил-4-(2-бromo-5-флуорофенил)-4-метилвалерианова киселина и 77 мг (0.07 ммол) тетракис(трифенилфосфин)паладий в 40 мл толуен се нагряват с винил(трибутил)станан 8 часа на обратен хладник. След това се концентрира и се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с хексан - етилацетат. Получават се 320 мг продукт.

1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1.51 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.44 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.14 (dd, 1H), 5.33 (dd, 1H), 5.43 (dd, 1H), 6.77 (td, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.22 - 7.33 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.80 (d, 2H).

Метил естер на 4-(5-флуоро-2-винилфенил)-2-хидрокси-4-метилвалерианова киселина

Получава се аналогично на пример 8.

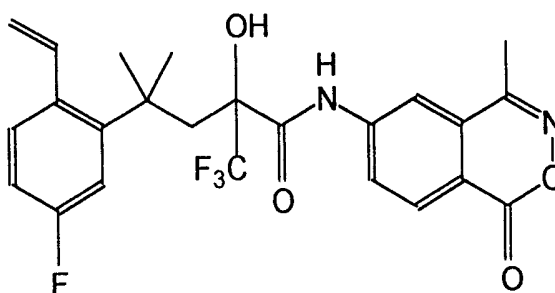
1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1.48 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.98 (dd, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.50 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (ddd, 1H), 5.28 (dd, 1H), 5.41 (dd, 1H), 6.90 (td, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H).

6-[4-(5-флуоро-2-винилфенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Получава се аналогично на пример 8.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.56 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 5.28 (dd, 1H), 5.34 (dd, 1H), 6.91 (td, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.20 - 7.30 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.98 (br., 1H).

6-[4-(5-флуоро-2-винилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Получава се аналогично на пример 8.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.47 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.87 (m, 3H), 5.45 (dd, 1H), 5.50 (dd, 1H), 6.85 (td, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.25 - 7.37 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.73 (br.s, 1H).

MS (ES+) m/z = 479 (MH^+).

Пример 11

6-[2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(4-трифлуорометилфенил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
2-метил-2-(4-трифлуорометилфенил)пропионитрил

Към разтвор на 6.80 г (41.4 ммол) 4-флуоробензотрифлуорид в 250 мл толуол при 0°C се прибавят 124 мл (62 ммол) 0.5 М разтвор на калиев хексаметилдисилазид в тетраhydroфуран и 9.44 г (137 ммол) нитрил на изомаслената киселин. Сместа се бърка 4 ч при 60°C и след като се охлади се разрежда с вода и етилацетат. Органичната фаза се отделя, промива се с 10 % сярна киселина и с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира във вакуум. Колонна хроматография върху силикагел с хексан - етилацетат дава 7.68 г продукт.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.76 (s, 6H), 7.62 (d, 2H), 7.68 (d, 2H).

Етилов естер на 4-метил-4-(4-трифлуорометилфенил)-2-пентенова киселина

Към разтвор на 7.6 г (36 ммол) 2-метил-2-(4-трифлуорометилфенил)пропионитрил в 250 мл толуен се прибавя при -70°C 57 мл (68 ммол) 1.2 М разтвор на диизобутилалуминиев хидрид в толуен. След 1 ч при -70°C се накапва 10 % винена киселина и се бърка 15 мин при стайна температура. Сместа се разрежда с етер, органичната фаза се отделя и се промива с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Получават се 7.96 г суров 2-метил-2-(4-трифлуорометилфенил)пропионалдеhid. От него се взимат 2.05 г (9.25 ммол), разтварят се в 6 мл DME и се накапва към разтвор, получен от 3.10 г (13.9 ммол) триетилов естер на фосфорната киселина и 0.55 г (13.9 ммол) 60 % натриев хидрид в 12 мл DME. След 1 ч при стайна температура към сместа се прибавя наситен разтвор на амониев хлорид и се разрежда с етилацетат и вода. Фазите се разделят, водната фаза се екстрахира с етилацетат и събраните органични екстракти се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, сушат се над натриев сулфат и се концентрират под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с хексан - етилацетат. Получава се 1.72 г продукт.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.30 (t, 3H), 1.49 (s, 6H), 4.21 (q, 2H), 5.82 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.59 (d, 2H).

Етилов естер на 2-хидрокси-4-метил-4-(4-трифлуорометилфенил)валерианова киселина

1.72 г (6.0 ммол) етилов естер на 4-метил-4-(4-трифлуорометилфенил)-2-пентенова киселина в етилацетат в присъствие на 0.17 г 10 % паладий върху въглен катализатор се бъркат 15 ч във водородна атмосфера (1 атм). Сместа се филтрува през целит и се концентрира във вакуум. Получават се 1.72 г етилов естер на 4-метил-4-

(4-трифлуорометилфенил)валериановата киселина. От него 0.57 г (2.0 ммол) се разтварят в 7 мл тетраhydroфуран и се третира при -78°C с 5.6 мл (2.8 ммол) разтвор на калиев хексаметилдисилазид в толуен. След 25 мин към сместа се накапват 0.73 г (2.8 ммол) 3-фенил-2-фенилсулфонилноксазиридин (F.A. Davis, S. Chattopadhyay, J. C. Towson, S. Lal, T. Reddy, J. Org. Chem., 1988, 53, 2087) в 7 мл тетраhydroфуран и се бърка 30 минути при -78°C . Към сместа се прибавя наситен разтвор на амониев хлорид и в продължение на 1 час се затопля до стайна температура. Тетраhydroфуранът се отстранява под вакуум, остатъкът се поема в етер, утайката се отфилтрува, фазите се разделят и водната фаза се екстрахира с етер. Събраните органични екстракти се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, сушат се над натриев сулфат и се концентрират под вакуум. Колонна хроматография върху силикагел с хексан - етилацетат дава 0.14 г продукт.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.26 (t, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.90 (dd, 1H), 2.10 (br., 1H), 2.24 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.15 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.60 (d, 2H).

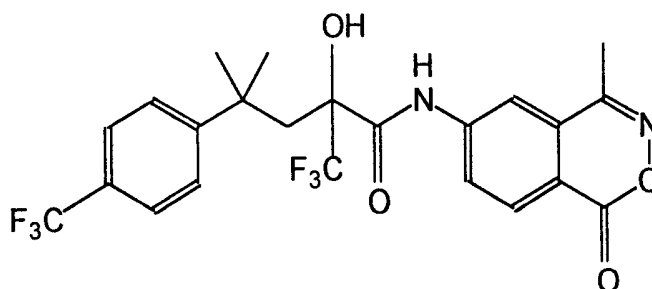
6-[4-метил-2-оксо-4-(4-трифлуорометилфенил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Получава се аналогично на пример 8

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.53 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.98 (br., 1H).

MS (CI) m/z = 433 (MH^+).

6-[2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(4-трифлуорометилфенил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



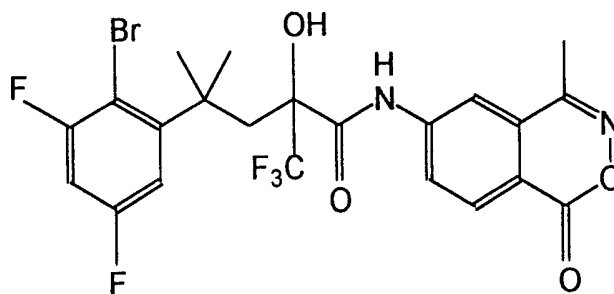
Получава се аналогично на пример 8

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.47 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.53 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 7.55 (s, 4H), 7.62 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.73 (br. s, 1H).

MS (ES+) m/z = 503 (MH^+).

Пример 12

6-[4-(2-бромо-3,5-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

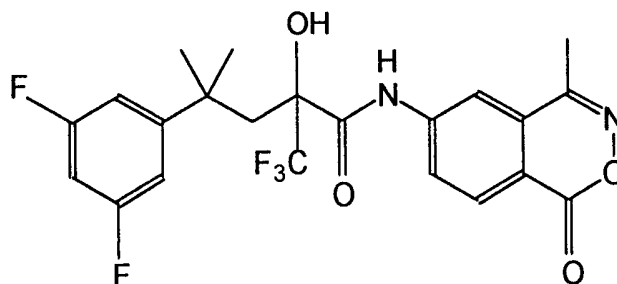


Получава се аналогично на пример 8

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.56 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.00 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 3.31 (br. s, 1H), 6.58 (td, 1H), 6.97 (td, 1H), 7.64 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.43 (br. s, 1H).

Пример 13

6-[4-(3,5-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Съединението от пример 13 се получава като страничен продукт при синтезата от пример 12.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.41 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.44 (d, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.80 (br.s, 1H), 2.89 (d, 1H), 6.53 (tt, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.70 (br.s, 1H).

Пример 14

6-[4-(5-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
2-(5-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-ацетонитрил

1.95 г (30 ммoла) калиев цианид се прибавят към разтвор на 5.14 г (30 ммoла) 5-флуоро-2-трифлуорометилбензилбромид в 45 мл етанол/8 мл вода и се бърка 64 ч при стайна температура. Реакционният разтвор се разрежда с етилацетат и се екстрахира с наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат. Органичната фаза се промива с вода, суши се и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез дестилиране на сферичен апарат и се прекристализира. Добив 3.6 г (89 %). Т.т. 41 - 42⁰ С.

2-(5-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-2-метил-пропионитрил

Аналогично на метода за 2-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-метилпропионитрил се получава 2-(5-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-2-метил-пропионитрил като безцветно масло с т.к. 90⁰ С/0.04 hPa.

2-(5-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-2-метил-пропионалдехид

Аналогично на метода за 2-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-метилпропионалдехид се получава 2-(5-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-2-метил-пропионалдехид като безцветно масло с т.к. 80⁰ С/0.05 hPa.

4-(5-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-4-метил-оксовалерианова
киселина

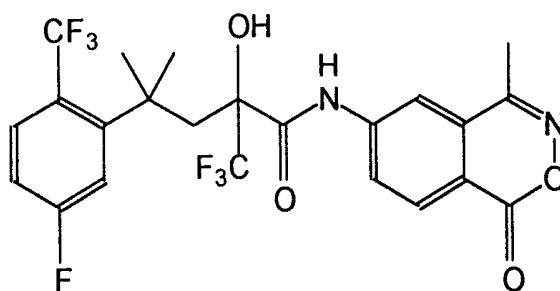
Аналогично на метода за 4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-оксовалерианова киселина се получава 4-(5-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-4-метил-оксовалерианова киселина като гъсто масло.

6-[4-(5-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Аналогично на метода за 6-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он се получава 6-[4-(5-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$), δ (ppm) = 1.47 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 6.92 (dt, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.34 (bs, 1H).

6-[4-(5-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Аналогично на описания за 6-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он метод се получава 6-[4-(5-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.42 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.56 (d, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.91 (d, 1H), 3.28 (bs, 1H), 6.85 (dt, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.56 - 7.66 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.51 (bs, 1H).

MS (EI) m/z = 520 (M^+).

Разделяне на енантиомерите от пример 14:

Енантиомерната смес от пример 14 се разделя чрез хроматография върху хирален носител (Chiralpak AD®, Fa Diacel) с хексан/етанол (19:1, о/о). Получава се от 100 мг рацемат:

(-)-6-[4-(5-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като

първа фракция 40 мг с т.т. 162 - 165⁰ C, $\alpha_D = -45,5^0$ (с = 0.5 в тетраhydroфуран) и

(+)-6-[4-(5-флуоро-2-трифлуорометилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като втора фракция 38 мг с т.т. 160 - 165⁰ C.

Аналогично на пример 14 се получават съединенията от таблица 4:

Трифлуорометилнови съединения

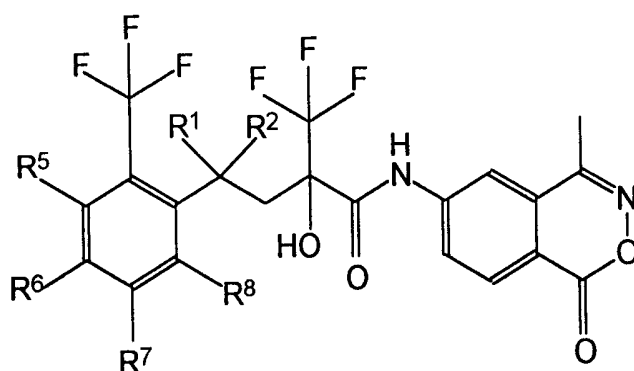


Таблица 4

съед.	R5	R6	R7	R8	R1/R2	т.т. °C	изомерия съотв. $[\alpha_D]$
1	H	H	H	H	CH ₃	154-156	рацемат
2	H	H	H	H	CH ₃	164-170	-72.8
3	H	H	H	H	CH ₃	188-190	+69.0
4	H	F	H	H	CH ₃	170-172	рацемат
5	H	F	H	H	CH ₃	173-175	-67.5
6	H	F	H	H	CH ₃	174-177	(+)-форма
7	H	H	F	H	CH ₃	170	рацемат
8	H	H	F	H	CH ₃	162-166	-45.5
9	H	H	F	H	CH ₃	160-165	(+)-форма
10	H	H	Cl	H	CH ₃	172	рацемат
11	H	H	Cl	H	CH ₃	178-181	-143.1
12	H	H	Cl	H	CH ₃	180-182	(+)-форма

Пример 15

6-[2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(1-нафтил)-
валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
2-метил-2-(1-нафтил)-пропионитрил

Към разтвор на 16.7 г (100 ммол) 1-нафтилацетонитрил в 200 мл диметилформаид и 15 мл (240 ммол) метилйодид при 0° С в продължение на 2.5 часа се прибавя 10.4 г (260 ммол) натриев хидрид. Сместа се бърка 3 ч при 0° С и 18 часа при 25° С. Прибавя се лед и етилацетат. Органичната фаза се подкислява с 10 % сярна киселина, три пъти се мие с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Грубо пречистване се извършва чрез дестилиране на сферичен апарат (т.к. в интервал 60 - 130° С) на вакуум създаден от маслена помпа. Добив 18.8 г.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ppm) = 2.00 (s, 6H), 7.41 - 7.60 (m, 3H), 7.64 (ddd, 1H), 7.87 (d br., 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H).

Етилов естер на 4-метил-4-(1-нафтил)-2-пентенова киселина

Аналогично на получаването на етилов естер на 4-метил-4-(4-трифлуорометилфенил)-2-пентенова киселина от пример 11 се получават от 8.81 г (45.1 ммол) 2-метил-2-(1-нафтил)-пропионитрил 7.62 г от продукта.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (ppm) = 1.25 (t, 3H), 1.70 (s, 6H), 4.16 (q, 2H), 5.73 (d, 1H), 7.38 - 7.50 (m, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.81 - 7.89 (m, 1H), 8.00 - 8.08 (m, 1H).

Етилов естер на 2-хидрокси-4-метил-4-(1-нафтил)-валерианова
киселина

Аналогично на получаването на етилов естер на 2-хидрокси-4-метил-4-(4-трифлуорометилфенил)-валерианова киселина от пример 11 се получава от 7.62 г (28.4 ммол) етилов естер на 4-метил-4-(1-нафтил)-2-пентенова киселина 3.52 г от продукта.

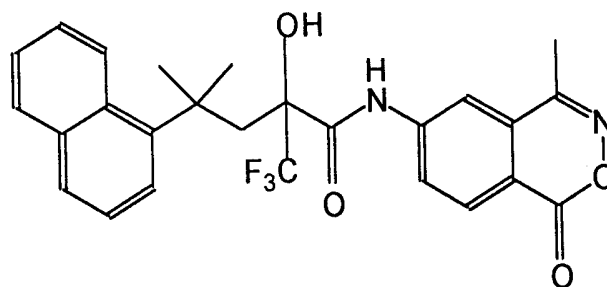
^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.14 (t, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.27 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 3.95 - 4.08 (m, 3H), 7.38 - 7.51 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H).

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

Получава се аналогично на пример 11. Добиват се 861 мг от продукта.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.59 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.75 (d br., 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.46 (d br., 1H).

6-[2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(1-нафтил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Получава се аналогично на пример 8. Добиват се 77.1 мг от продукта.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.57 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 3.10 (d, 1H), 3.23 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.25 - 7.38 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.97 (d br., 1H), 8.24 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

Пример 16

6-[3-{1-(2-хлорофенил)-циклопропил}-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Предварителни етапи:

1-(2-хлорофенил)-циклопропан-карбонитрил

Към разтвор на 13.1 г 2-хлорофенилацетонитрил и 20.3 г (1,2-дибромопропан в 142 мл диметилформамид се прибавя 9 г натриев хидрид (55 - 65 % в масло) при стайна температура. Бърка се повече часове и внимателно се излива върху вода. След екстрахиране с етилацетат и филтруване през силикагел се получава желания продукт: 13.1 г.

MS (EI) $m/z = 177 (M^+)$.

1-(2-хлорофенил)-1-циклопропанкарбалдехид

Към 13.1 г 1-(2-хлорофенил)-1-циклопропанкарбалдехид в 116 мл толуен се накапват при -70°C 64.5 мл диизобутилалуминиев хидрид. След 4 часа при -70°C се прибавят 343 мл етилацетат. Сместа се оставя през нощта да се затопли до стайна температура. Прибавят се вода и етилацетат, филтрува се през силикагел, етилацетатният разтвор се промива с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира. След мигновена хроматография върху силикагел с хексан - етилацетат (8:2) се получава продукта 9.7 г.

MS (EI) $m/z = 180 (M^+)$.

Етилов естер на 2-етокси-3-[1-(2-хлорофенил)-1-циклопропил]-акрилова киселина

Към 14.3 г фосфонат в 40 мл тетраhydroфуран при 0°C се прибавят 29 мл литиев диизопропиламид. Бърка се 20 минути при 0°C . Накапват се след това 9.7 г 1-(2-хлорофенил)-1-циклопропанкарбалдехид в 40 мл тетраhydroфуран. След 24 часа при стайна температура се прибавя вода, екстрахира се с етилацетат, етилацетатният разтвор се промива с вода и се суши над натриев сулфат. След концентриране се получават 15.5 г от продукта.

MS (EI) $m/z = 294 (M^+)$.

2-етокси-3-[1-(2-хлорофенил)-1-циклопропил]-акрилова киселина

15.4 г етилов естер на 2-етокси-3-[1-(2-хлорофенил)-1-циклопропил]-акриловата киселина в 350 мл 1 М натриев хидроксид

(етанол - вода 2:1) се бъркат 24 часа при стайна температура. Разтворителят се отдестилира, остатъкът се разпределя между вода и диетилов етер, водният разтвор се подкислява с 2 N хлороводородна киселина и се екстрахира с диетилов етер. След промиване на органичната фаза с вода, сушене над натриев сулфат и концентриране се получава продукта 11.2 г.

MS (EI) $m/z = 266$ (M^+).

3-[1-(2-хлорофенил)-1-циклопропил]-2-оксо-пропионова киселина
11.2 г 2-етокси-3-[1-(2-хлорофенил)-1-циклопропил]-акрилова киселина в 230 мл 1 M сярна киселина и 42 мл концентрирана оцетна киселина се бъркат 24 часа при 110^0 C. Прибавя се вода, екстрахира се с етилацетат, етилацетатният разтвор се промива с вода. След сушене над натриев сулфат и концентриране се получава продукта 10.7 г.

MS (EI) $m/z = 238$ (M^+).

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 0.98 (m, 4H), 3.28 (s, 2H), 7.13 - 7.22 (m, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 1H).

6-{3-[1-(2-хлорофенил)-циклопропил]-2-оксопропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Към 10.7 г 3-[1-(2-хлорофенил)-1-циклопропил]-2-оксопропионова киселина в 175 мл диметилацетамид се прибавят при -5^0 C 4.1 мл тионилхлорид и се бърка 20 минути. След това се прибавя твърд 5.0 г МВО. След 20 часа при стайна температура се прибавят вода и етилацетат, етилацетатният разтвор се промива с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира. След хроматографиране върху силикагел с хексан - етилацетат (0 % - 30 %) се получава продукта 9.6 г.

MS (EI) $m/z = 397$ (M^+).

6-{3-[1-(2-хлорофенил)-циклопропил]-2-хидрокси-2-

трифлуорометилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Към 9.5 г 6-{3-[1-(2-хлорофенил)-циклопропил]-2-оксопропионил-амино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он в 140 мл диметилформаид се

прибавя при 0° С 16.9 мл трифлуорометил-триметилсилан и 9.65 г цезиев карбонат. След 24 часа при стайна температура се прибавя на върха на шпатулата тетрабутиламониев флуоридхидрат и се бърка 30 минути. Прибавя се вода и етилацетат, етилацетатният разтвор се промива с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира. След хроматографиране върху силикагел с хексан - етилацетат (0 % - 30 %) се получава продукта 2.98 г.

Т.т. 195 - 196° С.

Разделяне на енантиомерите от пример 16:

Енантиомерната смес от пример 16 се разделя чрез хроматография върху хирален носител (Chiralpak AD®, Fa Diacel) с хексан/етанол (19:1, о/о). Получава се от 2.68 г рацемат:

(-)-6-{3-[1-(2-хлорофенил)-циклопропил]-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като първа фракция 1.3 г с т.т. 233 - 235° С, $\alpha_D = -81,4^0$ (с = 0.5 в хлороформ) и

(+)-6-{3-[1-(2-хлорофенил)-циклопропил]-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като втора фракция 1.25 г с т.т. 238 - 240° С.

Аналогично на пример 16 се получават съединенията от таблици 5

- 8.

Хлорни съединения:

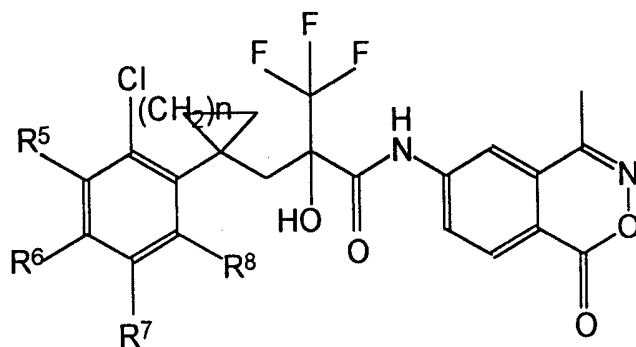


Таблица 5

съед.	R5	R6	R7	R8	n =	т.т. °C	изомерия съотв. $[\alpha_D]$
1	H	H	H	H	2	231 - 233	-47.1
2	H	H	H	H	2	230 - 232	(+)-форма
3	H	H	H	H	3	195 - 197	-70.5
4	H	H	H	H	3	202 - 203	(+)-форма
5	H	F	H	H	1	228 - 230	рацемат
6	H	F	H	H	1	218 - 219	-88.6
7	H	F	H	H	1	217 - 219	(+)-форма
8	H	F	H	H	2	212 - 214	рацемат
9	H	F	H	H	2	236 - 238	+74.2
10	H	F	H	H	2	235 - 237	-75.0
11	H	H	F	H	1	196	рацемат
12	H	H	F	H	1	239 - 240	-95.4
13	H	H	F	H	1	239 - 240	(+)-форма
14	H	H	F	H	2	222 - 223	рацемат
15	H	H	F	H	2	247 - 249	77.6
16	H	H	F	H	2	247 - 249	+79.6
17	H	Cl	H	H	1	235 - 239	-81.6
18	H	Cl	H	H	1	199 - 201	(+)-форма
19	H	Cl	H	H	2	232	-46.7
20	H	Cl	H	H	2	232 - 234	(+)-форма

Трифлуорометилнови съединения

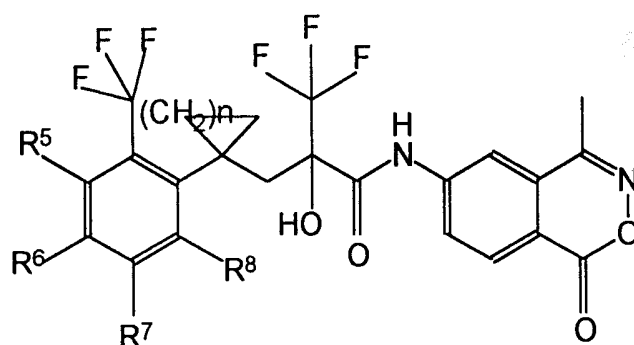


Таблица 6

съед.	R5	R6	R7	R8	n =	т.т. °C	изомерия съотв. $[\alpha_D]$
21	H	H	H	H	1	205	рацемат
22	H	H	H	H	1	222 - 223	-96.5
23	H	H	H	H	1	219 - 221	(+)-форма
24	H	H	H	H	2	218 - 222	рацемат
25	H	H	H	H	2	220 - 221	-16.4
26	H	H	H	H	2	220 - 222	(+)-форма
27	H	H	H	H	4	150 - 153	рацемат
28	H	H	F	H	1	242 - 245	рацемат
29	H	H	F	H	1	235 - 246	-40.1
30	H	H	F	H	1	244 - 246	(+)-форма
31	H	H	F	H	2	241 - 244	рацемат
32	H	H	F	H	2	242 - 244	-82.7
33	H	H	F	H	2	242 - 244	(+)-форма

Флуорни съединения:

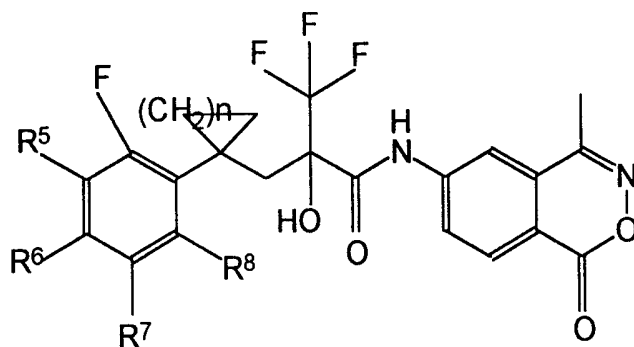


Таблица 7

съед.	R5	R6	R7	R8	n =	т.т. °C	изомерия съотв. $[\alpha_D]$
34	H	H	H	H	1	215 - 216	рацемат
35	H	H	H	H	1	260 - 262	-113.3
36	H	H	H	H	1	260 - 293	(+)-форма
37	H	H	H	H	2	190 - 191	рацемат
38	H	H	H	H	2	198 - 201	-103.4
39	H	H	H	H	2	207 - 209	+103
40	H	H	H	H	3	168 - 171	-117.6
41	H	H	H	H	3	167 - 170	+112.3
42	H	H	H	H	4	90 - 93	рацемат
43	H	H	H	H	4	178 - 184	-105
44	H	H	H	H	4	185 - 187	+102.6
45	F	H	H	H	1	230 - 232	рацемат
46	F	H	H	H	1	238 - 250	-106.3
47	F	H	H	H	1	254 - 256	(+)-форма
48	F	H	H	H	2	182 - 185	рацемат
49	H	H	F	H	1	198 - 199	рацемат
50	H	H	F	H	1	240	-130.2
51	H	H	F	H	1	241	(+)-форма
52	F	H	F	H	1	215	рацемат

съед.	R5	R6	R7	R8	n =	т.т. °C	изомерия съотв. $[\alpha_D]$
53	F	H	F	H	2	205	рацемат

Бромни съединения:

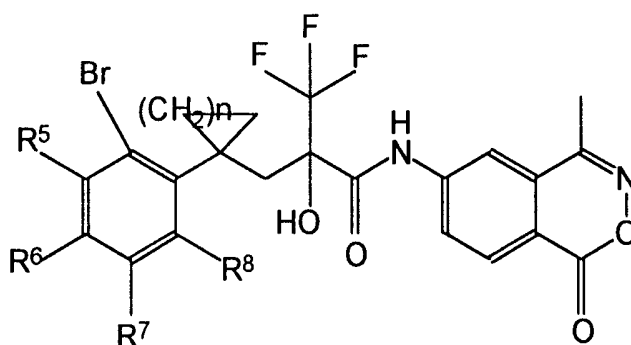


Таблица 8

съед.	R5	R6	R7	R8	n =	т.т. °C	изомерия съотв. $[\alpha_D]$
54	H	H	H	H	1	196 - 200	рацемат
55	H	H	H	H	1	239 - 241	-56.6
56	H	H	H	H	1	240 - 241	+56.0

Пример 17

6-[2-хидрокси-4-метил-4-(3-метил-2-нитрофенил)-2-трифлуорметилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Предварителни етапи:

2-метил-2-(3-метил-2-нитрофенил)-пропионитрил

Получава се аналогично на метода за синтезиране на 2-(5-флуоро-2-метилфенил)-метилпропионитрил като 2-метил-2-(3-метил-2-нитрофенил)-пропионитрила се добива с т.к. 140⁰ C/0.05 hPa.

2-метил-2-(3-метил-2-нитрофенил)-пропионалдехид

Получава се аналогично на метода за синтезиране на 2-(5-флуоро-2-метилфенил)-метилпропионалдехид като 2-метил-2-(3-метил-2-нитрофенил)-пропионалдехида се добива с т.к. $140^{\circ}\text{C}/0.05\text{ hPa}$.

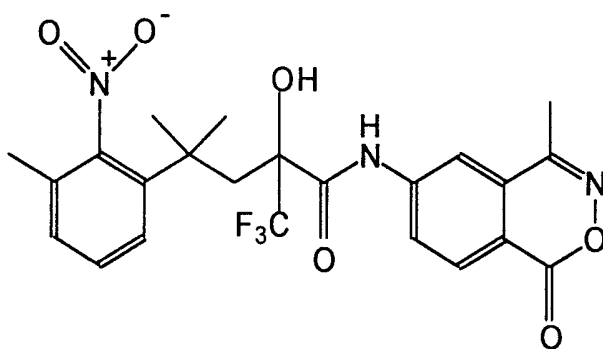
4-метил-4-(3-метил-2-нитрофенил)-2-оксовалерианова киселина

Получава се аналогично на метода за синтезиране на 4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалерианова киселина като 4-метил-4-(3-метил-2-нитрофенил)-2-оксовалериановата киселина се добива под формата на масло.

6-[4-метил-4-(3-метил-2-нитрофенил)-2-оксовалериоиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Получава се аналогично на 5-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалериоиламино]фталид от 4-метил-4-(3-метил-2-нитрофенил)-2-оксовалерианова киселина и 6-амино-2,3-бензоксазин-1-он с т.т. $184 - 187^{\circ}\text{C}$.

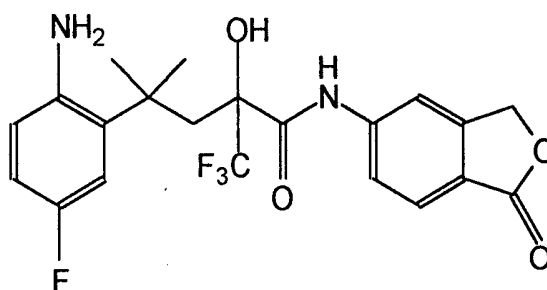
6-[2-хидрокси-4-метил-4-(3-метил-2-нитрофенил)-2-трифлуорметилвалериоиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Получава се аналогично на пример 1 от 6-[4-метил-4-(3-метил-2-нитрофенил)-2-оксовалериоиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като има т.т. $201 - 203^{\circ}\text{C}$.

Пример 18

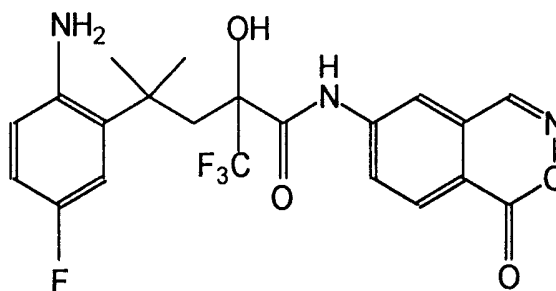
5-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалериоиламино]фталид



65.8 мг (5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино-фталид в 15 мл метанол се редуцира при нормално налягане в продължение на 3 часа в присъствието на 20 мг паладий върху въглен (10 %) с водород. Филтрува се през силикагел и се концентрира. След прекристализиране от етилацетат/диизопропилов етер се получават 51 мг 5-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]фталид с т.т. 174⁰ С.

Пример 19

6-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

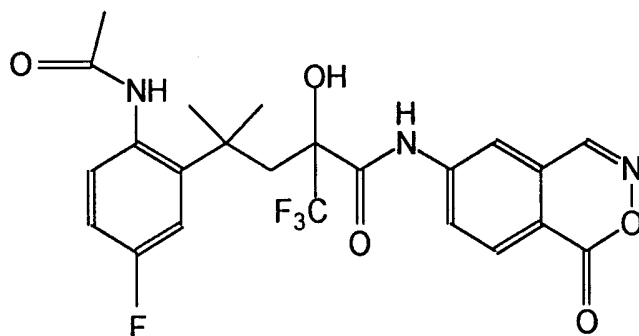


42 мг 6-[4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он се разтварят в 1 мл оцетна киселина и 1 мл тетраhydroфуран, прибавят се 22.5 мг железен прах и 16 часа се бъркат при стайна температура. Филтрува се през силикагел, концентрира се и остатъкът се поема в етилацетат и се промива с наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат. След хроматографиране върху силикагел с хексан - етилацетат (1.5 +1) и прекристализиране от диизопропилов етер се получават 10 мг 6-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-

трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он с т.т. 208⁰ С.

Пример 20

6-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

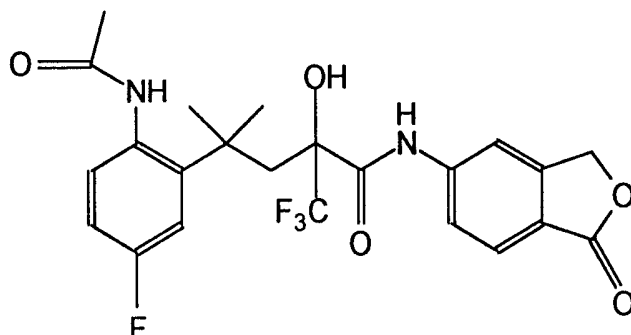


9.4 мг 6-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он и 0.04 мл оцетен анхидрид в 0.5 мл тетраhydroфуран се бъркат 2 дни при стайна температура. Прибавят се етилацетат и разтвор на натриев хидрогенкарбонат. Етилацетатният разтвор се суши и концентрира. След хроматографиране върху силикагел се получават 8 мг 6-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

MS (EI) $m/z = 510$ (M^+).

Пример 21

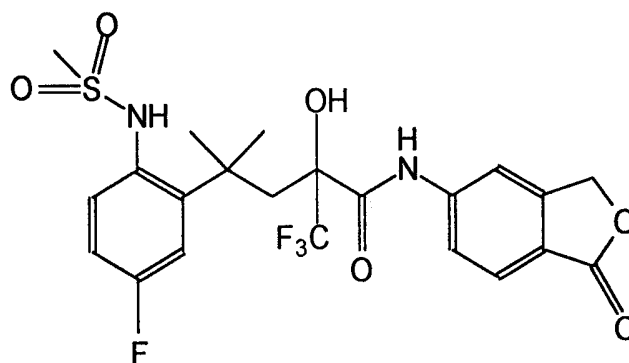
5-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]фталид



Получава се аналогично на пример 20 от 5-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид с т.т. 125⁰ С.

Пример 22

5-[4-(5-флуоро-2-мезиламинофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]фталид



17.7 мг 5-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]фталид, 0.4 мл пиридин и 0.078 мл мезилхлорид се бъркат 17 часа при стайна температура, прибавя се етилацетат, три пъти се промива с 1N хлороводородна киселина. Етилацетатният разтвор се суши и концентрира. След хроматографиране върху силикагел с етилацетат - хексан (1:1) се получават 11 мг 5-[4-(5-флуоро-2-мезиламинофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]фталид с т.т. 218⁰ С.

Пример 23

6-[4-(2-бромо-3-метоксифенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Получава се аналогично на пример 3 от 6-[4-(2-бромо-3-метоксифенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

MS (ESI): (M^+) + 1 = 543 (^{79}Br) и 545 (^{81}Br)

Разделяне на енантиомерите от пример 23:

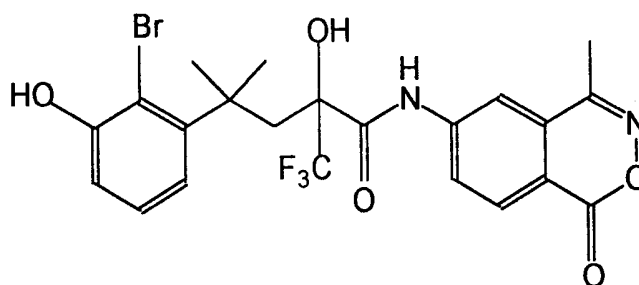
Енантиомерната смес от пример 23 се разделя чрез хроматография върху хирален носител (Chiralpak AD®, Fa Diacel) с хексан/етанол (19:1, о/о). Получава се от 200 мг рацемат:

(-)-6-[4-(2-бромо-3-метоксифенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като първа фракция 86 мг с т.т. 233 - 235⁰ C, $\alpha_D = -81,4^0$ (с = 0.5 в хлороформ) и

(+)-6-[4-(2-бромо-3-метоксифенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като втора фракция 82 мг.

Пример 24

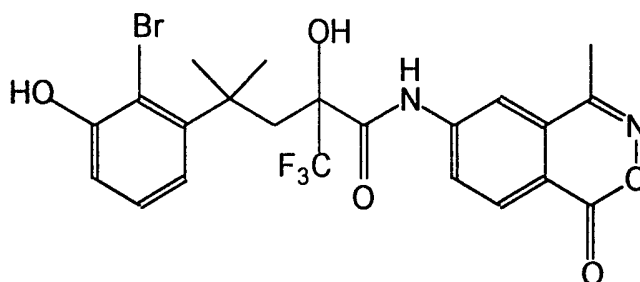
(+) 6-[4-(2-бромо-3-хидроксифенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Към 78 мг (+) 6-[4-(2-бромо-3-метоксифенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он в 1.4 мл дихлорометан при 0⁰ C се прибавя 0.71 мл 1 моларен разтвор на боротрибромид в дихлорометан. След 2 часа бъркане при 0⁰ C сместа се излива върху вода, екстрахира се с етилацетат, органичната фаза се суши над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се стрива с хексан за да се получи съединението от заглавието в кристална форма с т.т. 226 - 231⁰ C. $\alpha_D = +91.1$ (с = 0.5 в хлороформ).

Пример 25

(-) 6-[4-(2-бромо-3-хидроксифенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Съединението от пример 25 се получава аналогично на пример 24 като се излиза от съответното (-) 6-[4-(2-бromo-3-метоксифенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он. Съединението от заглавието има т.т. 227 - 231⁰ С. $\alpha_D = -94.3$ (с = 0.5 в хлороформ).

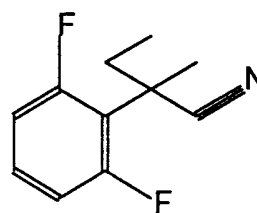
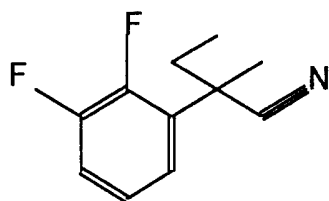
Пример 26

6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

Предварителни етапи:

2-метил-2-(2,3-дифлуорофенил)бутиронитрил и

2-метил-2-(2,6-дифлуорофенил)бутиронитрил



Разтвор на 5.0 г (37.85 ммoла) 1,2,3-трифлуоробензол, 3.00 г (39.74 ммoла) 2-метилбутилнитрил и 75.7 мл (0.5 М в толуен) калиев-бис-триметилсилиламид в 182 мл толуен се нагреват 3 часа при 60⁰ С. Прибавя се ледена вода и етер. Органичната фаза се подкислява с 10 % сярна киселина и се промива три пъти с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира във вакуум. След хроматографиране върху силикагел с 0 - 4 % етер - хексан се получават 3.8 г 2-метил-2-(2,3-дифлуорофенил)бутиронитрил и 1.6 г 2-метил-2-(2,6-дифлуорофенил)-бутиронитрил.

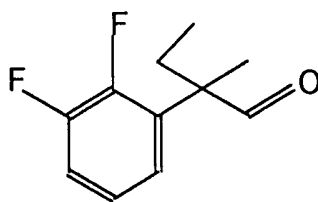
2-метил-2-(2,3-дифлуорофенил)бутиронитрил:

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 0.88 (t, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.95 - 2.1 (m, 1H), 2.1 - 2.25 (m, 1H), 7.05 - 7.2 (m, 2H), 7.3 - 7.4 (m, 1H).

2-метил-2-(2,6-дифлуорофенил)бутиронитрил:

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 1.06 (t, 3H), 1.89 (t, 3H), 1.95 - 2.1 (m, 1H), 2.15 - 2.3 (m, 1H), 6.85 - 6.95 (m, 2H), 7.2 - 7.3 (m, 1H).

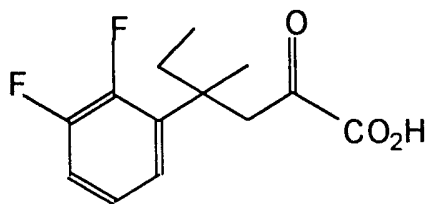
2-(2,3-дифлуорофенил)-2-метилбутиралдехид



Аналогично на метода за получаване на 2-(5-флуор-2-метилфенил)-2-метилпропионалдехид се синтезира 2-(2,3-дифлуорофенил)-2-метилбутиралдехид като безцветно масло.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 0.79 (t, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.85 - 2.0 (m, 1H), 2.0 - 2.15 (m, 1H), 7.0 - 7.3 (m, 3H), 9.68 (d, 1H).

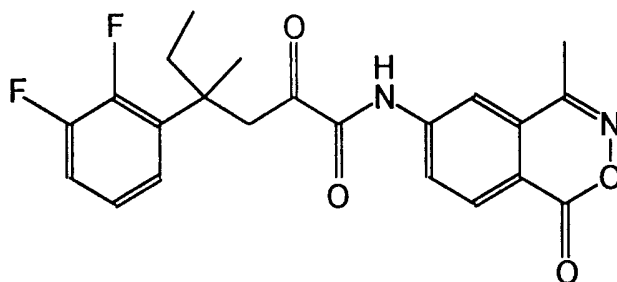
4-(2,3-дифлуорофенил)-4-метил-2-оксокапронова киселина



Аналогично на метода за получаване на 4-(5-флуор-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалерианова киселина се добива 4-(2,3-дифлуорофенил)-4-метил-2-оксокапронова киселина.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 0.71 (t, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.7 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 6.9 - 7.1 (m, 3H).

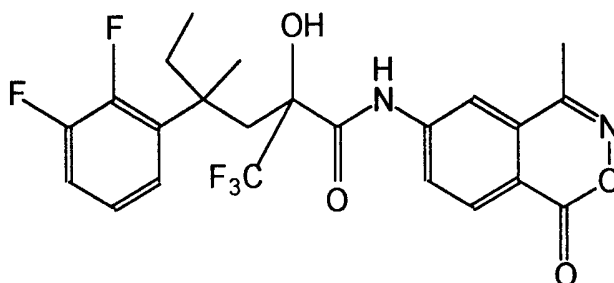
6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-4-метил-2-оксокапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.



Аналогично на описания метод за получаване на 6-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он се добива 6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-4-метил-2-оксокапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 0.73 (t, 3H), 1.5 (s, 3H), 1.7 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.37 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.0 (bs, 1H).

6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-4-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.



Аналогично на описания метод за получаване на 6-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он се добива 6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-4-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он. Диастереомерната смес се разделя чрез хроматография върху силикагел с 20 - 100 % етилацетат/хексан.

Диастереомер 1: ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 0.66 (t, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.7 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.7 (m 2H), 6.9 - 7.2 (m, 3H), 7.67 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.8 (s, 1H).

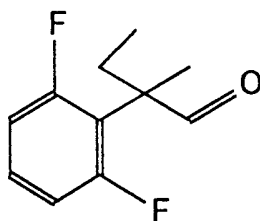
Диастереомер 2: ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 0.62 (t, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.6 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.23 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 3.07 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.3 (s, 1H).

Пример 27

6-[4-(4,6-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-4-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

Предварителни етапи:

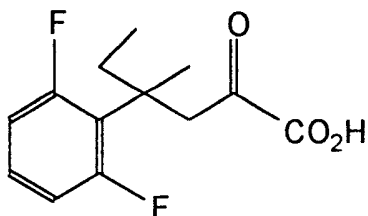
2-(2,6-дифлуорофенил)-2-метилбутиралдехид



Аналогично на метода за получаване на 2-(5-флуор-2-метилфенил)-2-метилпропионалдеhid се добива 2-(2,6-дифлуорофенил)-2-метилбутиралдехид като безцветно масло.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 0.83 (t, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.9 - 2.1 (m, 2H), 6.85 - 6.95 (m, 2H), 7.2 - 7.3 (m, 1H), 9.69 (d, 1H).

4-(2,6-дифлуорофенил)-4-метил-2-оксокапронова киселина

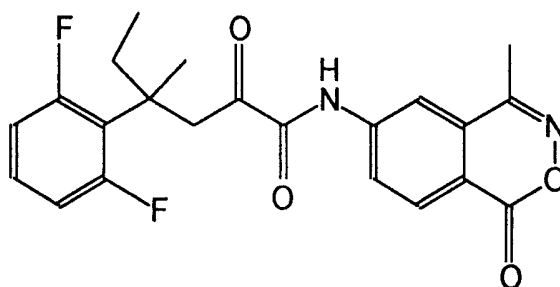


Аналогично на метода за получаване на 4-(5-флуор-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалианова киселина се добива 4-(2,6-дифлуорофенил)-4-метил-2-оксокапронова киселина.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 0.76 (t, 3H), 1.62 (t, 3H), 1.7 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 3.0 (dt, 1H), 4.0 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.13 (m, 1H).

6-[4-(2,6-дифлуорофенил)-4-метил-2-оксокапроиламино]-4-метил-

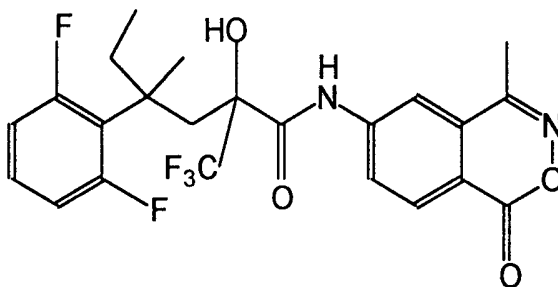
2,3-бензоксазин-1-он.



Аналогично на описания метод за получаване на 6-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он се добива 6-[4-(2,6-дифлуорофенил)-4-метил-2-оксокапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 0.81 (t, 3H), 1.64 (t, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 3.12 (dt, 1H), 4.09 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.1 (bs, 1H).

6-[4-(2,6-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-4-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Аналогично на описания метод за получаване на 6-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он се добива 6-[4-(2,6-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-4-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като диастереомерна смес.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (ppm) = 0.7 (m, 3H), 1.4 (m, 1H), 1.5, 1.7 (2t, 3H), 2.0 - 3.2 (m, 6H), 6.4 - 7.3 (m, 3H), 7.4 - 8.4 (m, 3H), 8.5, 8.9 (bs, 1H).

Пример 28

6-{3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-ил]-2-

хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Предварителни етапи:

4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-карбонитрил

6.76 г (2-хлоро-5-флуорофенил)-ацетонитрил и 5.7 мл 2,2-дихлородиетилов етер се разтварят в 100 мл диметилформаид и в продължение на 2.5 часа към тях се прибавя при охлаждане с лед 3.7 г натриев хидрид (60 %). След 3 часа при 0° С и 16 часа при стайна температура се прибавя ледена вода и етилацетат, подкислява се с 1 М хлороводородна киселина и етилацетната фаза се промива с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира. След хроматографиране върху силикагел се получават 6.2 г 4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-карбонитрил с т.т. 91 - 93° С.

4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-карбоалдехид

Аналогично на описания за 2-(5-флуор-2-метилфенил)-2-метилпропионалдеhid се добива метод се добива 4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-карбоалдехид като безцветно масло с т.т. 145°С/0.04 hPa.

3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-ил]-2-

оксопропионова киселина

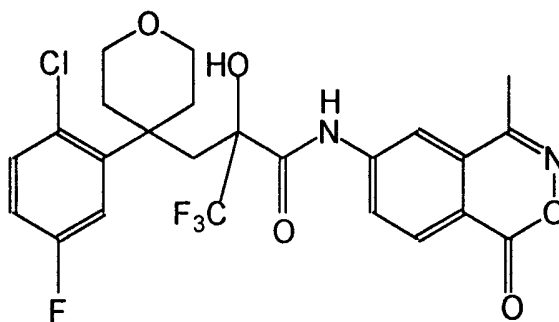
Аналогично на метода за получаване на 4-(5-флуор-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалианова киселина се добива 3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-ил]-2-оксопропионова киселина с т. т. 158° С.

6-{3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-ил]-2-

оксопропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Аналогично на описания метод за получаване на 6-[4-(5-флуор-2-метилфенил)-4-метил-2-оксовалериоиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он се синтезира 6-{3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-ил]-2-оксопропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он с т.т. 206 - 208° С

6-{3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-ил]-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



Аналогично на описания метод за получаване на 6-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он се синтезира 6-{3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-ил]-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он с т.т. 224 - 226⁰ C

Разделяне на енантиомерите от пример 28:

Енантиомерната смес от пример 28 се разделя чрез хроматография върху хирален носител (Chiralpak AD®, Fa Diacel) с хексан/етанол (19:1, о/о). Получава се от 300 мг рацемат:

(-)-6-{3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-ил]-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като първа фракция 129 мг с т.т. 181 - 183⁰ C, $\alpha_D = -83,2^0$ (с = 0.5 в тетраhydroфуран и

(+)-6-{3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-ил]-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он като втора фракция 129 мг с т.т. 181 - 183⁰ C.

Пример 29

Глюкокортикоидрецепторния -(GR)-свързващ тест, при използване на цитозолни препарати от Sf9 клетки, които са инфектирани с рекомбинанти бакуловириси, които кодират за GR, и при използване на 10 нМ [³H]-дексаметазон като сравнително вещество (виж. Lefebvre et al.,

J. Steroid. Biochem., 33, 557 - 563, 1989), съединенията с формула (I) показват висок до много висок афинитет към GR (виж таблица 9).

Таблица 9: GR-свързващ тест

съединение	IC ₅₀ (мол/л)
пример 38	$< 3.0 \times 10^{-10}$
пример 16, съединение 26	1.6×10^{-8}
пример 16, съединение 33	1.1×10^{-9}
пример 3, съединение 9	$< 3.0 \times 10^{-10}$
пример 16, съединение 16	6.2×10^{-10}
пример 16, съединение 13	$< 3.0 \times 10^{-10}$
дексаметазон	2.8×10^{-8}
преднизолон	4.0×10^{-8}

Пример 30

Активността за инхибиране на възпаление се определя чрез инхибиране на секретирането на цитокина IL-8 в клетъчен тест. Съединенията от изобретението с обща формула I инхибират предизвиканата от липополизахарид (LPS) секреция на цитокина IL-8 в човешка моноцитна клетъчна линия THP-1. Концентрацията на цитокините се определя в горната част с търговски достъпен ELISA-апарат. При това съединенията с формула I показват висока до много висока активност и ефикасност при инхибирането (виж таблица 10).

Таблица 10: IL-8- стойности

съединение	инхибиране на IL-8 секретирането IC ₅₀ (мол/л)	инхибиране на IL-8 секретирането ефективност (%)
пример 38	8.6×10^{-9}	56
пример 16, съединение 26	4.3×10^{-9}	77
пример 16,	3.0×10^{-8}	45

съединение 33		
пример 3, съединение 9	6.5×10^{-8}	51
пример 16, съединение 16	1.0×10^{-8}	80
пример 16, съединение 13	9.6×10^{-9}	58
преднизолон	2.4×10^{-8}	95

Пример 31

Противовъзпалителното действие на съединенията с обща формула I се изпитва в животински модел при индуцирано с кртоново масло възпаление в плъх и мишка (J. Exp. Med. (1995), 182, 99 - 108). За целта на животните се прилага върху ушите кртоново масло в етанолен разтвор. Опитните вещества се прилагат системно 2 часа преди кртоновото масло. След 16 - 24 часа се измерва теглото на ушите като мярка за възпалителния оток. При това съединенията съгласно формула I показват сравнимо и частично дори по-добро инхибиране на предизвиканото с кртоново масло възпаление в сравнение със стандарта (преднизолон). (виж таблица 11).

Таблица 11 Инхибиране образуването на едем (оток)

съединение	инхибиране на отока (%) с 3 мг/кг	инхибиране на отока (%) с 30 мг/кг
пример 38	58	101
пример 16, съединение 26	11	81
пример 16, съединение 33	77	86
пример 3, съединение 9	50	92

съединение	инхибиране на отока (%) с 3 мг/кг	инхибиране на отока (%) с 30 мг/кг
пример 16, съединение 16	54	78
пример 16, съединение 13	47	106
преднизолон	35	84

Пример 32

Като параметър за страничното действие на индуцирания от стероиди катаболитичен обмен на веществата, се определя активността на ензима тирозинаминотрансфераза (ТАТ) фотометрично в чернодробен хомогенат. Активността дава добра мярка за нежеланите метаболитични действия на глюкокортикоидите. За измерване на ТАТ - индукцията животните се убиват 8 часа след като им е дадено от опитното съединение, черния дроб се отделя и се измерва ТАТ-активността в хомогенатна. Съединенията с обща формула I не индуцират при този експеримент в дози, при които те са противовъзпалително активни, или само много слабо индуцират тирозинаминотрансферазата в сравнение със стероидите (таблица 12).

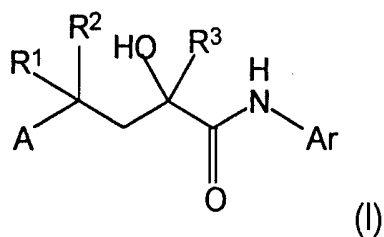
Таблица 12: Индукция на тирозинаминотрансферазна активност

съединение	индукционен фактор* за ТАТ при 3 мг/кг	индукционен фактор за ТАТ при 30 мг/кг	
пример 38	1.2	6.0	
пример 16, съединение 26	1.4	3.7	
пример 16, съединение 16	1.3	2.0	
преднизолон	2.6	8.0	

*Индукционният фактор означава съответното n -кратно увеличение на тирозинаминотрансферазната ензимна активност в третираните животни по отношение на нетретираните.

Патентни претенции

1. Използване на съединения с обща формула I

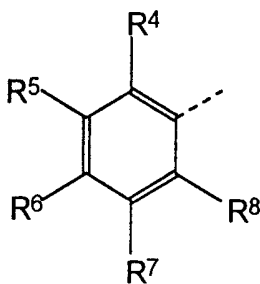


в която:

R^1 и R^2 могат да са еднакви или различни и означават водород, C_{1-5} алкилова група или заедно с C атом от веригата образуват пръстен с 3 - 7 члена;

R^3 означава правоверижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група или представлява правоверижна или с разклонена верига, частично или цялостно флуорирана C_{1-5} алкилова група;

A означава групата



(прекъснатата линия означава мястото на свързване), в която

R^4 до R^8 могат да бъдат еднакви или различни и означават водород, халоген, цианогрупа, нитрогрупа, $COOR^9$ -група

при което R^9 може да означава водород, правоверижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група или бензилова група;

$CONR^{10}$ -група

в която R^{10} може да означава водород или правоверижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група,

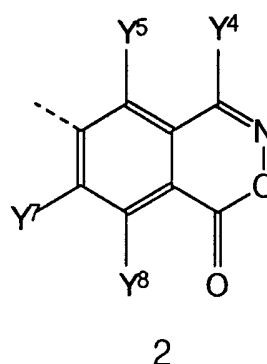
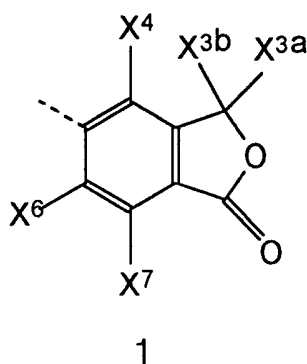
NHR^{11} - група

в която R^{11} може да означава водород, правоверижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група, правоверижна или с разклонена верига, частично или цялостно флуорирана C_{1-5} алкилова група, C_{1-5} ацилова група, $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-5}$ алкилова група или евентуално с халоген или с C_{1-5} алкилова група заместена $-\text{SO}_2$ -фенилова група,

правоверижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група, правоверижна или с разклонена верига C_{2-5} алкенилова група, правоверижна или с разклонена верига C_{2-5} алкинилова група, правоверижна или с разклонена верига, частично или цялостно с флуорни атоми заместена C_{1-5} алкилова група, C_{1-5} ацилова група, арилов остатък или хетероарилов остатък,

R^4 и R^5 заедно с двата въглеродни атоми на пръстена А образуват един наситен или ненаситен карбоцикличен пръстен с общо 5 - 7 члена,

Ar означава пръстенова система, избрана от групата с общи частични формули 1 и 2:



в които:

остатъците X^{3a} , X^{3b} , X^4 , X^6 , X^7 (в частичната формула 1) и Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (в частичната формула 2) могат да са еднакви или различни и означават водороден атом, правоверижна или с разклонена верига C_{1-5} алкилова група или правоверижна или с разклонена верига, частично или цялостно флуорирана C_{1-5} алкилова група,

остатъците X^4 , X^6 , X^7 (в частичната формула 1) и Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (в частичната формула 2) могат освен това да са еднакви или различни и да

означават водороден атом, халоген или хидроксилна група, C₁₋₅алкокси група или C₁₋₅алканоилокси група,

както и тяхни рацемати или разделени стереоизомери и евентуално тяхни физиологично поносими соли за получаването на лекарствено средство за лечение на възпаления.

2. Съединения с обща формула I, съгласно претенция 1

6-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

5-[4-(5-флуоро-2-метилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

6-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

5-[4-(5-флуоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

6-[4-(5-хлоро-2-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

5-[4-(3-флуоро-4-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

6-[4-(3-флуоро-4-нитрофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-бромо-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(индан-4'-ил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(индан-4'-ил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(индан-4'-ил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(5-флуоро-2-винилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(5-флуоро-2-винилфенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(5-флуоро-2-винилфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(4-трифлуорометилфенил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(4-трифлуорометилфенил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(4-трифлуорометилфенил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-бromo-3,5-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(2-бromo-3,5-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2-бromo-3,5-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(3,5-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(3,5-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(3,5-дифлуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-циано-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-етенил-5-флуорофенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-этил-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(5-флуоро-2-фенилфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-{5-флуоро-2-(фуран-2'-ил)фенил}-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-бромо-3,5-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(1-нафтил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(1-нафтил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометил-4-(1-нафтил)-валероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-хлорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(2-хлорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[4-(2-хлорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-хлоро-3-флуоро-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(2-хлоро-3-флуоро-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[4-(2-хлоро-3-флуоро-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-хлоро-4-флуоро-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(2-хлоро-4-флуоро-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[4-(2-хлоро-4-флуоро-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(4-хлоро-2-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(4-хлоро-2-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2-флуоро-3-метоксифенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-бромфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-
трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-[4-(2-бромфенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)-6-[4-(2-трифлуорометил-фенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(4-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-2-хидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он



6-[3-{1-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-циклопропил}-2-
 гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-
 1-он

(-)6-[3-{1-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-циклопропил}-2-
 гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-
 1-он

(+)6-[3-{1-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-циклопропил}-2-
 гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-
 1-он

6-[3-{1-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-циклобутил}-2-
 гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-
 1-он

(-)6-[3-{1-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-циклобутил}-2-
 гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-
 1-он

(+)6-[3-{1-(5-флуоро-2-трифлуорометил-фенил)-циклобутил}-2-
 гидрокси-2-трифлуорометилпропионил]-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-
 1-он

6-[3-{1-(2-флуорофенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-
 трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[3-{1-(2-флуорофенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-
 трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[3-{1-(2-флуорофенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-
 трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(2-флуорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-
 трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[3-{1-(2-флуорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-
 трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[3-{1-(2-флуорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-
 трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

л}-2-гидрокси-2-
2,3-бензоксазин-1-он

тил}-2-гидрокси-2-
2,3-бензоксазин-1-он

нтил}-2-гидрокси-2-
2,3-бензоксазин-1-он

л)-2-гидрокси-2-
2,3-бензоксазин-1-он

сил}-2-гидрокси-2-
2,3-бензоксазин-1-он

ксил}-2-гидрокси-2-
-2,3-бензоксазин-1-он

ропил}-2-гидрокси-2-
-2,3-бензоксазин-1-он

пропил}-2-гидрокси-2-
-2,3-бензоксазин-1-он

пропил}-2-гидрокси-2-
-2,3-бензоксазин-1-он

утил}-2-гидрокси-2-
-2,3-бензоксазин-1-он

обутил}-2-гидрокси-2-
-2,3-бензоксазин-1-он

лобутил}-2-гидрокси-2-
-2,3-бензоксазин-1-он

пропил}-2-гидрокси-2-
-2,3-бензоксазин-1-он

опропил}-2-гидрокси-2-
-2,3-бензоксазин-1-он

пропил}-2-гидрокси-2-
н-2,3-бензоксазин-1-он

6-[3-{1-(2,3,5-трифлуорофенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 (-)6-[3-{1-(2,3,5-трифлуорофенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 (+)6-[3-{1-(2,3,5-трифлуорофенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 6-[3-{1-(2,3,5-трифлуорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 (-)6-[3-{1-(2,3,5-трифлуорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 (+)6-[3-{1-(2,3,5-трифлуорофенил)-циклобутил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 6-[3-{1-(2-бромифенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 (-)6-[3-{1-(2-бромифенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 (+)6-[3-{1-(2-бромифенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 6-[2-гидрокси-4-метил-4-(3-метил-2-нитрофенил)-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 (-)6-[2-гидрокси-4-метил-4-(3-метил-2-нитрофенил)-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 (+)6-[2-гидрокси-4-метил-4-(3-метил-2-нитрофенил)-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 5-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид
 (-)5-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид
 (+)5-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид

6-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 (-)6-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 (+)6-[4-(2-амино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 6-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 (-)6-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 (+)6-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 5-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид
 (-)5-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид
 (+)5-[4-(2-ацетиламино-5-флуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид
 5-[4-(5-флуоро-2-мезиламинофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид
 (-)5-[4-(5-флуоро-2-мезиламинофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид
 (+)5-[4-(5-флуоро-2-мезиламинофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-фталид
 6-[4-(2-бромо-3-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 (-)6-[4-(2-бромо-3-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он
 (+)6-[4-(2-бромо-3-метоксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-бromo-3-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(2-бromo-3-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[4-(2-бromo-3-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2-бromo-3-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(2-бromo-3-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[4-(2-бromo-3-гидроксифенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилвалероиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[4-(2,3-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-[4-(2,6-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-[4-(2,6-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)6-[4-(2,6-дифлуорофенил)-2-гидрокси-4-метил-2-трифлуорометилкапроиламино]-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

6-{3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрагидропиран-4-ил]-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(-)6-{3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрагидропиран-4-ил]-2-гидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

(+)-6-{3-[4-(2-хлоро-5-флуорофенил)-тетрахидропиран-4-ил]-2-хидрокси-2-трифлуорометилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он.

3. 2,3-бензоксазин-1-он съгласно претенция 2.

4. Използване на съединения с обща формула I, съгласно претенция 2 за получаване на лекарствени средства.

5. Използване на съединения съгласно претенция 2 за получаване на лекарствено средство за лечение на възпаления.

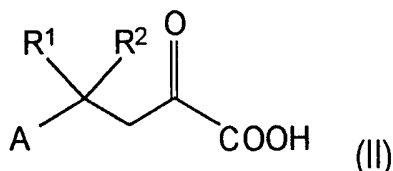
6. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа най-малко едно съединение съгласно претенция 2, както и фармацевтично поносим носител.

7. Използване на най-малко едно съединение с обща формула I съгласно претенция 1, за получаване на лекарствено средство за лечение на най-малко едно от заболяванията, които в по-голяма степен се съпътстват с възпалителни, алергични и/или пролиферативни процеси:

- (I) белодробни заболявания
- (II) ревматични заболявания/ автоимунни заболявания, ставни заболявания
- (III) алергии
- (IV) възпаления на кръвоносните съдове (васкулитиди)
- (V) дерматологични заболявания
- (VI) бъбречни заболявания
- (VII) чернодробни заболявания
- (VIII) стомашночревни заболявания
- (IX) проктологични заболявания

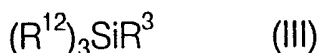
- (X) очни болести
- (XI) заболявания в областта на гърлото - носа - ушите
- (XII) неврологични заболявания
- (XIII) заболявания на кръвта
- (XIV) туморни заболявания
- (XV) ендокринни болести
- (XVI) трансплантации
- (XVII) тежки шоккови състояния
- (XVIII) заместителна терапия при надбъбречна недостатъчност,
- (XIX) повръщания
- (XX) болки с възпалителен генезис (например лумбаго).

8. Метод за получаване на съединение с обща формула I съгласно претенции 1 и 2, характеризиращ се с това, че α -кетокарбонова киселина с обща формула II



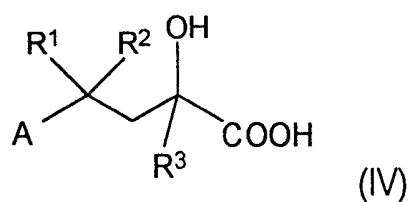
в която A, R^1 и R^2 имат посочените при формула I значения,
или

евентуално се естерифицира със съединение с обща формула

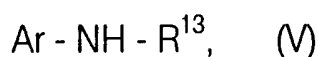


в която R^3 има посочените при формула I значения и R^{12} означава C_{1-5} алкилова група,

се превръща в присъствие на катализатор или с алкилметално съединение, примерно Гринярдов реактив или с алкиллитий, в съединение с формула IV



евентуално естерът отново се разцепва и след това се превръща със съединение с обща формула V

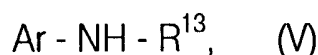


в която R^{13} означава водороден атом или C_{1-5} ацилова група и Ar има значението посочено при обща формула I,

след което остатъкът R^{13} се отцепва

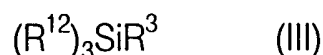
или

директно взаимодейства със съединение с обща формула



в което остатъкът R^{13} означава водороден атом или C_{1-5} ацилова група и Ar има значението посочено при обща формула I,

евентуално след активиране на киселинната функция, примерно чрез преминаване в киселинния хлорид, при което след това след произволна последователност се отцепва остатъкът R^{13} и се въздейства със съединение с обща формула III



в която R^3 и R^{12} имат посочените по-горе значения, в присъствие на катализатори като например флуоридни соли или алкални съединения като алкални карбонати или се превръщат с алкилметално съединение, примерно Гриняров реактив или с алкиллитий.