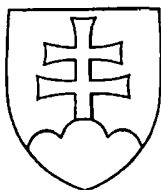


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **23. 7. 2001**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 38 639.3**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **28. 7. 2000**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **1. 7. 2003**  
Vestník ÚPV SR č.: **7/2003**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/08501**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/10143**

(11), (21) Číslo dokumentu:

**81-2003**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> :

**C07D265/02,  
C07D307/88,  
C07D413/12,  
A61K 31/536,  
A61K 31/365,  
A61P 29/00**

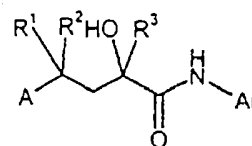
(71) Prihlasovateľ: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE;**

(72) Pôvodca: **Jaroch Stefan, Berlin, DE;  
Lehmann Manfred, Berlin, DE;  
Schmees Norbert, Berlin, DE;  
Buchmann Bernd, Hohen Neuendorf, DE;  
Rehwinkel Hartmut, Berlin, DE;  
Droescher Peter, Weimar, DE;  
Skuballa Werner, Berlin, DE;  
Krolikiewicz Konrad, Berlin, DE;  
Hennekes Hartwig, Berlin, DE;  
Schäcke Heike, Berlin, DE;  
Schottelius Arndt, Berlin, DE;**

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Nesteroidné protizápalové prostriedky a spôsob ich prípravy**

(57) Anotácia:  
Opisuje sa použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) ako nesteroidných protizápalových látok, spôsob ich prípravy a vybrané zlúčeniny.



(I)

## Nesteroidné protizápalové prostriedky a spôsob ich prípravy

### Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka použitia nesteroidných zlúčenín na prípravu liečebných prostriedkov na liečbu zápalov, ďalej vybraných zlúčenín a spôsobu ich prípravy.

### Doterajší stav techniky

Popri veľkom počte steroidných zlúčenín, ktoré sa dobre viažu na glukokortikoidný receptor a pôsobia protizápalovo (glukokortikoidy) sú známe nesteroidné zlúčeniny, ktoré sa síce viažu na glukokortikoidový receptor, ale pre ktoré sa doteraz nezistila žiadna protizápalová aktivita (pozri Nature Medicine 4, 92 (1998); Mol. Pharmacol. 52, 571 (1997)). Sú opísané aj nesteroidné zlúčeniny odvodené od steroidných zlúčenín, ktoré sa vyznačujú afinitou ku glukokortikoidným receptorom a pravdepodobne sú cez tieto receptory protizápalovo účinné (J. Med. Chem. 36, 3278-3285 (1993)). V pokusoch na zvieratách sa tieto zlúčeniny nevyznačovali žiadnymi výhodami oproti steroidným glukokortikoidom, t. j. nebolo možné oddeliť protizápalový účinok od metabolických efektov, napríklad potlačenia funkcie nadobličiek.

V spise WO 98/54159 sa opisujú nesteroidné zlúčeniny, ktoré majú vysokú gestagénnu aktivitu. Spis obsahuje zistenie, že nárokové zlúčeniny čiastočne pôsobia na glukokortikoidný a/alebo mineráلكortikoidný receptor. V tejto súvislosti sa však neuvádzajú ani konkrétne zlúčeniny, ani výsledky testov. Znamená to, že z množiny genericky nárokových zlúčenín v spise WO 98/54159 nie sú známe bližšie špecifikované zlúčeniny, ktoré by sa vyznačovali vysokou gestagénnou aktivitou a súčasne pôsobili na glukokortikoidný receptor. V zmysle komerčnej použiteľnosti sú ale

výhodné zlúčeniny, ktoré sú selektívne, pokiaľ ide o uvedené účinky.

Zo spisu WO 00/32584 sú zase ako nesteroidné antiflogistiká známe fenolové deriváty, ktoré sa vyznačujú disociáciou účinku medzi protizápalovým účinkom a nežiaducimi metabolickými vedľajšími účinkami.

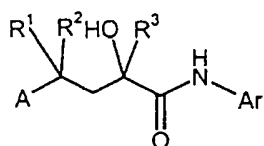
Pokiaľ ide o disociáciu účinkov medzi protizápalovým pôsobením a nežiaducimi vedľajšími účinkami, zlúčeniny známe zo súčasného stavu techniky vyžadujú ešte zlepšenie.

Preto bolo cieľom pripraviť nové nesteroidné protizápalové látky, ktoré by sa vyznačovali prinajmenšom práve tak dobrou alebo lepšou disociáciou účinku, ako majú zlúčeniny známe zo súčasného stavu techniky.

Teraz sa našli nesteroidné zlúčeniny, ktoré sa dobre viažu na glukokortikoidový receptor a cez túto väzbu pôsobia protizápalovo. Tieto zlúčeniny sa v testoch vyznačujú výrazne lepšou alebo prinajmenšom rovnako dobrou disociáciou účinku medzi protizápalovou aktivitou a nežiaducimi účinkami a predstihnú doteraz opísané nesteroidné glukokortikoidy alebo sa vyznačujú prinajmenšom rovnako dobrým účinkom.

#### Podstata vynálezu

Podľa predloženého vynálezu sú na použitie na prípravu liečebných prostriedkov s protizápalovým účinkom vhodné nasledovné zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I),

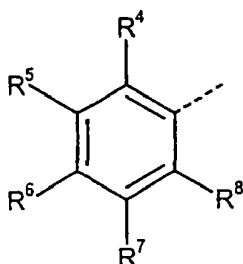
kde

$R^1$  a  $R^2$  sú rovnaké alebo rôzne, a sú atóm vodíka,  $C_1$ - $C_5$ -alkylová

skupina alebo, spoločne s atómom uhlíka v reťazci, tvoria kruh obsahujúci celkovo 3 až 7 členov,

$R^3$  je nerozvetvená alebo rozvetvená  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina alebo nerozvetvená alebo rozvetvená, čiastočne alebo úplne fluórovaná  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina,

A je skupina



(prerušovaná čiara znamená miesto pripojenia), kde

$R^4$  až  $R^8$  sú rovnaké alebo rozdielne, a sú atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, skupina  $-COOR^9$ ,

pričom  $R^9$  je atóm vodíka, nerozvetvená alebo rozvetvená  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina alebo benzylová skupina,

skupina  $-CONR^{10}$ ,

pričom  $R^{10}$  je atóm vodíka alebo nerozvetvená alebo rozvetvená  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina,

skupina  $-NHR^{11}$ ,

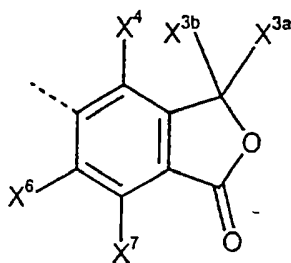
pričom  $R^{11}$  môže byť atóm vodíka, nerozvetvená alebo rozvetvená  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina, nerozvetvená alebo rozvetvená čiastočne alebo úplne fluórovaná  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina,  $C_1$ - $C_5$ -acylová skupina,  $-SO_2$ -( $C_1$ - $C_5$ )-alkylová skupina, alebo  $-SO_2$ -fenylová skupina, prípadne substituovaná atómom halogénu alebo  $C_1$ - $C_5$ -alkylovou skupinou,

nerozvetvená alebo rozvetvená  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina, nerozvetvená alebo rozvetvená  $C_2$ - $C_5$ -alkenylová skupina, ne-

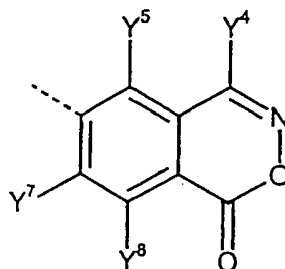
rozvetvená alebo rozvetvená  $C_2$ - $C_5$ -alkinylová skupina, nerozvetvená alebo rozvetvená čiastočne alebo úplne fluórovaná  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina,  $C_1$ - $C_5$ -acylová skupina, arylová skupina alebo heteroarylová skupina,

$R^4$  a  $R^5$  spoločne s oboma atómami uhlíka kruhu A tvoria nasýtený alebo nenasýtený karbocyklický kruh obsahujúci celkovo 5 až 7 členov,

Ar je cyklický systém zvolený z množiny všeobecných čiastkových vzorcov 1 alebo 2,



1



2

kde

substituenty  $X^{3a}$ ,  $X^{3b}$ ,  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  (v čiastkovom vzorci 1) a  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^7$ ,  $Y^8$  (v čiastkovom vzorci 2)

sú rovnaké alebo rôzne, a sú atóm vodíka, nerozvetvená alebo rozvetvená  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina alebo nerozvetvená alebo rozvetvená čiastočne alebo úplne fluórovaná  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina,

substituenty  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  (v čiastkovom vzorci 1) a  $Y^5$ ,  $Y^7$ ,  $Y^8$  (v čiastkovom vzorci 2)

sú okrem toho rovnaké alebo rôzne, a sú atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina,  $C_1$ - $C_5$ -alkoxylová skupina alebo  $C_1$ - $C_5$ -alkanoyloxylová skupina,

práve tak ako ich racemáty alebo oddelene existujúce stereo-

izoméry a prípadne ich fyziologicky prijateľné soli.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu môžu v dôsledku prítomnosti asymetrických centier existovať ako rôzne stereoizoméry. Predložený vynález sa týka racemátov aj oddelene existujúcich stereoizomérov.

Zvláštnym predmetom predloženého vynálezu sú izoméry, ktoré otáčajú rovinu polarizovaného svetla takým spôsobom, že sú označené ako (+)-zlúčeniny.

Substituenty definované ako skupiny alebo zvyšky v zlúčeninách všeobecného vzorca I, môžu mať nasledovné významy.

$C_1$ - $C_5$ -Alkylové skupiny  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{12}$ ,  $X^n$ ,  $Y^o$  môžu byť nerozvetvené alebo rozvetvené, a môžu byť metylová skupina, etylová skupina, *n*-propylová skupina, izopropylová skupina, *n*-butylová skupina, izobutylová skupina, *terc*-butylová skupina alebo *n*-pentylová skupina, 2,2-dimetylpropylová skupina, 2-metylbutylová skupina alebo 3-metylbutylová skupina. Výhodná je metylová skupina alebo etylová skupina.

Keď  $R^1$  a  $R^2$  spoločne s atómom uhlíka v reťazci tvoria 3- až 7-členný kruh, potom tento môže byť prípadne substituovaný 1 až 2 atómami kyslíka a môže to byť napríklad cyklopropánový kruh, cyklobutánový kruh, cyklopentánový kruh, cyklohexánový kruh alebo cykloheptánový kruh.

Ako čiastočne alebo úplne fluórovaná  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina pripadá do úvahy niektorá z uvedených čiastočne alebo úplne fluórovaných alkylových skupín. Z nich výhodná je trifluórmetylová alebo pentafluóretylová skupina, práve tak ako čiastočne fluórované alkylové skupiny, napríklad 5,5,5,4,4-pentafluórpentylová skupina alebo 5,5,5,4,4,3,3-heptafluórpentylová skupina. Výhodné sú trifluórmetylová skupina a pentafluóretylová skupina.

Substituenty na fenylovom kruhu A môžu nezávisle od seba mať

významy definované v nárokoch, a môžu znamenať atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu  $\text{-NHR}^{11}$ , kde  $\text{R}^{11}$  môže byť atóm vodíka, nerozvetvená alebo rozvetvená  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylová skupina, nerozvetvená alebo rozvetvená čiastočne alebo úplne fluórovaná  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylová skupina,  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -acylová skupina,  $\text{-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_5\text{)-alkylová}$  skupina, alebo  $\text{-SO}_2$ -fenylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu alebo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylovou skupinou; nerozvetvenú alebo rozvetvenú  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylovú skupinu, nerozvetvenú alebo rozvetvenú  $\text{C}_2\text{-C}_5$ -alkenylovú skupinu, nerozvetvenú alebo rozvetvenú  $\text{C}_2\text{-C}_5$ -alkinylovú skupinu, nerozvetvenú alebo rozvetvenú čiastočne alebo úplne fluórovanú  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylovú skupinu,  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -acylovú skupinu, arylový zvyšok alebo heteroarylový zvyšok. Výhodné sú fenylové kruhy A, nesúce jeden až tri substituenty rozdielne od atómu vodíka.

Okrem toho môžu  $\text{R}^4$  a  $\text{R}^5$  spoločne s oboma atómami uhlíka v kruhu A znamenať nasýtený alebo nenasýtený karbocyklický kruh s 5 až 7 členmi, ako napríklad indán, naftalén, tetrahydronaftalén alebo benzocykloheptán.

Vynález sa týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I, kde  $\text{R}^4$  až  $\text{R}^8$  sú rovnaké alebo rôzne, a znamenajú atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu  $\text{-COOR}^9$ , kde  $\text{R}^9$  je atóm vodíka, nerozvetvená alebo rozvetvená  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylová skupina alebo benzylová skupina; skupinu  $\text{-CONR}^{10}$ , kde  $\text{R}^{10}$  znamená atóm vodíka, nerozvetvenú alebo rozvetvenú  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylovú skupinu; skupinu  $\text{-NHR}^{11}$ , kde  $\text{R}^{11}$  môže byť atóm vodíka, nerozvetvená alebo rozvetvená  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylová skupina, nerozvetvená alebo rozvetvená čiastočne alebo úplne fluórovaná  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylová skupina,  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -acylová skupina,  $\text{-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_5\text{)-alkylová}$  skupina, alebo  $\text{-SO}_2$ -fenylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu alebo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylovou skupinou; nerozvetvenú alebo rozvetvenú  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylovú skupinu, nerozvetvenú alebo rozvetvenú  $\text{C}_2\text{-C}_5$ -alkenylovú skupinu, nerozvetvenú alebo rozvetvenú  $\text{C}_2\text{-C}_5$ -alkinylovú skupinu, nerozvetvenú alebo rozvetvenú čiastočne alebo úplne fluórovanú  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylovú skupinu,  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -acylovú skupinu, arylový

zvyšok alebo heteroarylový zvyšok.

Označenie atóm halogénu znamená atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu. Výhodný je atóm fluóru, atóm chlóru alebo atóm brómu.

Pre  $C_2$ - $C_5$ -alkenylovú skupinu prichádza do úvahy napríklad vinylová skupina, 2-substituovaná vinylová skupina, 1-propenylová skupina, 2-propenylová skupina, 2-substituovaná alebo 3-substituovaná 2-propenylová skupina, 1-butenylová skupina, 2-butenylová skupina, 3-butenylová skupina, 1-metyl-2-propenylová skupina, 2-metyl-2-propenylová skupina, 1-pentenylová skupina, 1-metyl-1-butenylová skupina, 2-metyl-1-butenylová skupina alebo 3-metyl-1-butenylová skupina. Výhodné sú alkenylové skupiny, ktoré majú dvojitú väzbu v polohe 1 alebo v polohe 2. Ako substituenty pre vinylovú skupinu alebo propenylovú skupinu prichádzajú do úvahy predovšetkým metylová skupina alebo etylová skupina.

Pod pojmom  $C_2$ - $C_5$ -alkinylová skupina sa rozumie napríklad etinylová skupina, 1-propinylová skupina, 2-propinylová skupina, 1-butinylová skupina, 2-butinylová skupina, 3-metyl-1-butinylová skupina, 4-metyl-1-butinylová skupina alebo 1-pentinylová skupina. Výhodné sú alkinylové skupiny, ktoré majú trojitú väzbu v polohe 1 alebo v polohe 2.

$C_1$ - $C_5$ -Acylovou skupinou sa rozumie napríklad formylová skupina, acetylová skupina, propionylová skupina, *n*-butyrylová skupina, 2-metylpropionylová skupina, *n*-valeroylová skupina, 2-metylbutyrylová skupina, 3-metylbutyrylová skupina alebo pivaloylová skupina.

Sulfonyl- $(C_1-C_5)$ -alkylová skupina  $R^{11}$  je napríklad metylsulfonylová skupina alebo etylsulfonylová skupina.

Ako sulfonylfenylovú skupinu  $R^{11}$ , ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu alebo  $C_1$ - $C_5$ -alkylovou skupinou, sa môže

uviesť 2-chlórfenylsulfonylová skupina, 3-chlórfenylsulfonylová skupina, 4-chlórfenylsulfonylová skupina, 2-metylfenylsulfonylová skupina, 3-metylfenylsulfonylová skupina alebo 4-metylfenylsulfonylová skupina. Sulfonylová skupina sa svojou voľnou valenciou viaže na atóm dusíka v skupine  $\text{-NHR}^{11}$ .

Arylová skupina znamená fenylovú skupinu alebo substituovanú fenylovú skupinu.

Ako substituenty na arylovej skupine prichádzajú do úvahy atómy halogénu, kyanoskupina, nitroskupina,  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkoxylová skupina, aminová skupina, hydroxylová skupina, karboxylová skupina a  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkanoylové skupiny, nerozvetvené a rozvetvené  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylové skupiny a nerozvetvené a rozvetvené  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylové skupiny, ktoré môžu byť čiastočne, alebo úplne fluórované.

Heteroarylová skupina zahŕňa aromatické heterocyklické 5- a 6-členné kruhy, ktoré môžu obsahovať v kruhu 1 až 3 ďalšie heteroatómy zo skupiny obsahujúcej atóm kyslíka, atóm dusíka alebo atóm síry. Výhodné sú heterocyklické 5-členné kruhy, obzvlášť furylová skupina, tienylová skupina, pyridylová skupina, tiazolylová skupina, oxazolylová skupina, oxadiazolylová skupina alebo imidazolylová skupina.

Heteroarylové skupiny môžu byť prípadne substituované nerozvetvenými a rozvetvenými  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylovými skupinami, nerozvetvenými a rozvetvenými  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylovými skupinami, ktoré môžu byť fluórované, a/alebo atómami halogénu.

Hydroxylové skupiny, ktoré sú možné pre zvyšky  $\text{X}^n$  a  $\text{Y}^o$ , môžu prípadne existovať ako étery alebo estery, definované nasledovným spôsobom:

Ako  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylové skupiny na éterifikáciu hydroxylových skupín prichádzajú do úvahy uvedené alkylové skupiny, obzvlášť metylová skupina alebo etylová skupina.

Ako  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkanoylové skupiny na esterifikáciu hydroxylových

skupín prichádzajú do úvahy formylová skupina, acetylová skupina, propionylová skupina, butyrylová skupina, izobutyrylová skupina, valeroylová skupina alebo izovaleroylová skupina, najmä acetylová skupina.

Ako  $C_1$ - $C_5$ -acylové skupiny na esterifikáciu hydroxylových skupín sa môžu uviesť uvedené alkanoylové skupiny, najmä opäť acetylová skupina, alebo benzoylová skupina, toluylová skupina, fenylacetylová skupina, akryloylová skupina, cinamoylová skupina alebo cyklohexylkarbonylová skupina.

Ako  $C_1$ - $C_5$ -alkanoyloxylové skupiny pre  $X^4$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^7$  alebo  $Y^8$  prichádzajú do úvahy formyloxylová skupina, acetoxyllová skupina, propionyloxylová skupina, butyryloxylová skupina izobutyryloxylová skupina, valeroyloxylová skupina alebo izovaleroyloxylová skupina, najmä acetoxyllová skupina.

Výhodné sú zlúčeniny, kde Ar znamená čiastkový vzorec 2 a  $Y^4$  je metylová skupina.

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde Ar je čiastkový vzorec 2,  $Y^4$  je metylová skupina a ostatné substituenty  $Y^5$ ,  $Y^7$  a  $Y^8$  znamenajú atómy vodíka.

Nesteroidné zlúčeniny ako také so zmiešaným gestagénym a androgénym aktivným profilom s rôznou výraznosťou sú už predmetom patentového spisu WO 98/54159. Zlúčeniny všeobecného vzorca I použité na prípravu liečebných prostriedkov s protizápalovým účinkom podľa nároku 1 predloženého vynálezu spadajú do rozsahu všeobecného vzorca obsiahnutého v spise WO 98/54159, nie sú v ňom však uprednostnené ako skupina, ani sa priamo neuvádzajú ako zlúčeniny. Sú teda nové a na základe u nich nájdenej protizápalovej aktivity, ktorá je disociovaná od nežiaducich metabolických alebo iných účinkov, spĺňajú aj požiadavky patentovateľnosti pre vynálezcovskú činnosť.

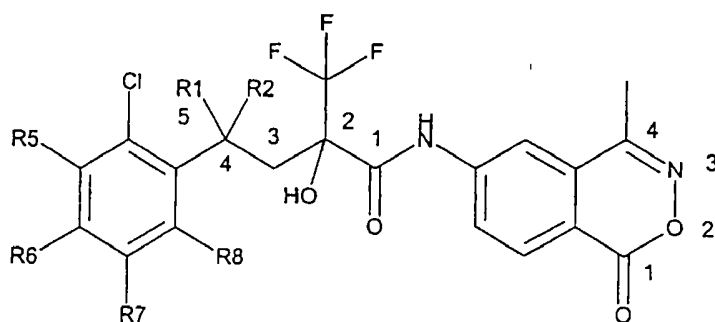
Nežiaducimi účinkami/efektmi v zmysle predloženého vynálezu

sú metabolické pôsobenie alebo aj väzby na iné steroidné receptory.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I menovite uvedené v nasledovnej časti opisu síce spadajú do rozsahu všeobecného vzorca uvedeného v spise WO 98/54159, nie sú tam však menovite opísané. Sú teda nové a na základe u nich nájdenej protizápalovej aktivity, ktorá je disociovaná od nežiaducich metabolických účinkov, spĺňajú aj požiadavky patentovateľnosti pre vynálezcovskú činnosť.

Tieto zlúčeniny ako také patria preto takisto k predmetu predloženého vynálezu a sú vymenované v ďalšej časti opisu. Ich pomenovanie sa môže ilustrovať nasledovným príkladom:

Vzorec



znamená

6-[4-(2-chlór-3-R<sup>5</sup>-4-R<sup>6</sup>-5-R<sup>7</sup>-6-R<sup>8</sup>-fenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón.

Predložený vynález sa týka nasledovných zlúčenín:

5-[4-(5-fluór-2-metylphenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalid,

6-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

5-[4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalid,

6-[4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

5-[4-(3-fluór-4-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]ftalid,

6-[4-(3-fluór-4-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-bróm-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(5-fluór-2-vinylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(5-fluór-2-vinylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(5-fluór-2-vinylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(4-trifluórmetylfenyl)-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(4-trifluórmetylfenyl)valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(4-trifluórmetylfenyl)valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-bróm-3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-

metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-bróm-3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-bróm-3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-kyano-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-etenyl-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-etyl-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(5-fluór-2-fenylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(5-fluór-2-(furan-2'-yl)fenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-bróm-3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(1-naftyl)valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(1-naftyl)valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(1-naftyl)valeroyl-amino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-chlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]-amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-chlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-chlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-chlór-3-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-chlór-3-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-chlór-3-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-chlór-4-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-chlór-4-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-chlór-4-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-chlór-6-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-chlór-6-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-chlór-6-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,3-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-

valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,3-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,3-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,4-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,4-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,4-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,5-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,5-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,5-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(4-bróm-2-chlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(4-bróm-2-chlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(4-bróm-2-chlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-chlór-3-metoxifyenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-chlór-3-metoxifyenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-chlór-3-metoxifenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-chlór-3-hydroxyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-chlór-3-hydroxyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-chlór-3-hydroxyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylhexanoylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylhexanoylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-

valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,6-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,6-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,6-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,3,5-trifluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,3,5-trifluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,3,5-trifluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,3,4-trifluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,3,4-trifluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,3,4-trifluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(3-chlór-2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(3-chlór-2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(3-chlór-2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(4-chlór-2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(4-chlór-2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(4-chlór-2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-fluór-3-metoxifyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-fluór-3-metoxifyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-fluór-3-metoxifyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-brómfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl-amino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-brómfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-brómfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-trifluórmetylphenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-trifluórmetylphenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-

metylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(4-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(4-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(4-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(5-chlór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(5-chlór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(5-chlór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-propionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-propionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-propionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklopentyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-propionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklopentyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklopentyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-chlór-4-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-chlór-4-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-chlór-4-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-chlór-4-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-chlór-4-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-chlór-4-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-chlór-5-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-chlór-5-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-

-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-chlór-5-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-chlór-5-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-chlór-5-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-chlór-5-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2,4-dichlórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2,4-dichlórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2,4-dichlórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2,4-dichlórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2,4-dichlórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2,4-dichlórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklohexyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklohexyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklohexyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-

propionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluór-metylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluór-metylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-propionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-propionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-propionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklopentyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-propionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklopentyl}-2-hydroxy-2-trifluór-metylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklopentyl}-2-hydroxy-2-trifluór-metylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklohexyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-propionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklohexyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-propionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklohexyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-propionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2,3-difluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluór-metylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2,3-difluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2,3-difluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2,3-difluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2,3-difluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2,3-difluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2,5-difluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2,5-difluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2,5-difluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2,3,5-trifluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2,3,5-trifluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2,3,5-trifluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2,3,5-trifluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2,3,5-trifluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2,3,5-trifluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-brómfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-

propionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-brómfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-propionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-brómfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-propionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[2-hydroxy-4-metyl-4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[2-hydroxy-4-metyl-4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[2-hydroxy-4-metyl-4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

5-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]ftalid,

(-)-5-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalid,

(+)-5-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalid,

6-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-acetylamino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-acetylamino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-acetylaminó-5-fluórfenyl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluórmetylvaleróylamino]-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ón,

5-[4-(2-acetylaminó-5-fluórfenyl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluórmetylvaleróylamino]ftalid,

(-)-5-[4-(2-acetylaminó-5-fluórfenyl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluórmetylvaleróylamino]ftalid,

(+)-5-[4-(2-acetylaminó-5-fluórfenyl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluórmetylvaleróylamino]ftalid,

5-[4-(5-fluór-2-mesylaminófenyl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluórmetylvaleróylamino]ftalid,

(-)-5-[4-(5-fluór-2-mesylaminófenyl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluórmetylvaleróylamino]ftalid,

(+)-5-[4-(5-fluór-2-mesylaminófenyl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluórmetylvaleróylamino]ftalid,

6-[4-(2-bróm-3-metoxifenyl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluórmetylvaleróylamino]-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-bróm-3-metoxifenyl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluórmetylvaleróylamino]-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-bróm-3-metoxifenyl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluórmetylvaleróylamino]-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-bróm-3-hidroxifenyl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluórmetylvaleróylamino]-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-bróm-3-hidroxifenyl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluórmetylvaleróylamino]-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-bróm-3-hidroxifenyl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluórmetylvaleróylamino]-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluórmetyl-

kaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-kaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-kaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,6-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-4-trifluórmetyl-kaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,6-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-4-trifluórmetyl-kaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,6-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-4-trifluórmetyl-kaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-{3-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-{3-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón, a

(+)-6-{3-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón.

Uvedené 2,3-benzoxazin-1-óny sú výhodným uskutočnením predloženého vynálezu.

Ďalším aspektom predloženého vynálezu sú uvedené zlúčeniny, v ktorých 2,3-benzoxazin-1-ón má v polohe 3 viazanú metylovú skupinu.

V prípade, že zlúčeniny všeobecného vzorca I existujú ako soli, môžu tieto byť napríklad vo forme hydrochloridu, síranu, dusičnanu, fosforečnanu, pivalátu, maleátu, fumarátu, vínanu, benzoátu, mesylátu, citrátu alebo sukcinátu.

Keď sú zlúčeniny podľa vynálezu vo forme racemických zmesí, môžu sa tieto rozdeliť na čisté opticky aktívne formy pomocou odborníkovi známych metód na štiepenie racemátov. Tak napríklad sa racemické zmesi môžu deliť na čisté izoméry chromatografiou na opticky aktívnych nosičoch (CHIRALPAK AD®). Je takisto možné esterifikovať voľnú hydroxylovú skupinu v racemickej zlúčenine všeobecného vzorca I opticky aktívnou kyselinou, získané diastereoizoméne estery rozdeliť frakčnou kryštalizáciou alebo chromatograficky a rozdelené estery oddelene zmydelniť na opticky čisté izoméry. Ako opticky aktívna kyselina môže slúžiť napríklad kyselina mandľová, kyselina gáforsulfónová alebo kyselina vínna.

#### Spôsob prípravy zlúčenín podľa vynálezu

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu pripraviť tak, že vychádzajúc z komerčne dostupnej alebo známymi metódami prístupnej fenylovej zlúčeniny sa vybuduje reťazec  $C(R^1)(R^2)-CH_2-C(OH)(R^3)-B-NH-Ar$ , pričom v poslednom kroku sa zavedie zvyšok  $R^3$  alebo sa zavedie za tvorby amidovej väzby  $B-NH-Ar$  cyklický systém všeobecného vzorca 1 alebo 2 (Ar).

Ak je to žiaduce, môžu sa zlúčeniny pripravené podľa niektorého z nasledovných postupov, v ktorých A je substituovaný aromatický kruh, selektívne substituovať na tomto aromatickom zvyšku použitím známych metód. Príkladom takýchto metód môže byť katalytická hydrogenácia násobných väzieb, nitrácia a halogenácia. Substitúcie atómom halogénu a nitroskupinou ponúkajú navyše možnosti ďalších modifikácií. Tak napríklad arylbromidy môžu odborníkovi známym spôsobom reagovať so zlúčeninami bóru, cínu alebo zinku za katalýzy paládiom. Nitrozlúčeniny sa môžu redukovat' na deriváty anilínu, napríklad hydrogenolyticky alebo reakciou s kovmi, ako napríklad so železom alebo zinkom. Anilínové deriváty sa môžu po diazotácii ďalej premieňať známym spôsobom, napríklad v zmysle Sandmeyerovej reakcie.

Postupy prípravy:

(A)  $\alpha$ -Ketokarboxylová kyselina všeobecného vzorca II



kde A,  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  majú rovnaký význam, ako vo všeobecnom vzorci I, sa buď

prípadne esterifikuje, a podrobí sa reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde  $\text{R}^3$  má význam definovaný vo všeobecnom vzorci I a  $\text{R}^{12}$  znamená  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -alkylovú skupinu,

v prítomnosti katalyzátora,

alebo reakciou s alkylovou zlúčeninou, napríklad s Grignardovým činidlom alebo alkyllítom,

pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca IV



Ako katalyzátory prichádzajú do úvahy fluoridové soli alebo bázičné zlúčeniny, ako sú alkalické uhličitany (J. Am. Chem. Soc. 111, 393 (1989)).

Prípadný ester sa znovu rozštiepi a následne sa nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca V



kde  $\text{R}^{13}$  je atóm vodíka alebo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -acylová skupina a Ar má význam uvedený vo všeobecnom vzorci I,

a potom sa zvyšok  $R^{13}$  odštiepi, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I,

alebo sa priamo podrobí reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca V



kde  $R^{13}$  je atóm vodíka alebo  $C_1$ - $C_5$ -acylová skupina a Ar má význam uvedený vo všeobecnom vzorci I,

prípadne po aktivácii karboxylovej funkčnej skupiny, napríklad prevedením na chlorid kyseliny, a potom sa v ľubovoľnom poradí odštiepi zvyšok  $R^{13}$  a uskutoční sa reakcia so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde  $R^3$  a  $R^{12}$  sú už definované,

čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I.

(B) Zlúčenina všeobecného vzorca VI



kde A, B,  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  majú význam definovaný vo všeobecnom vzorci I a LG znamená ľubovoľnú odstupujúcu skupinu,

sa podrobí reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca V



kde  $R^{13}$  je atóm vodíka alebo  $C_1$ - $C_5$ -acylová skupina a Ar má význam uvedený vo všeobecnom vzorci I,

a potom sa zvyšok  $R^{13}$  odštiepi, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I.

Zlúčenina všeobecného vzorca VI pritom môže prípadne vzniknúť aj len ako medziprodukt, ktorý sa podľa potreby izoluje alebo sa môže generovať iba *in situ*, napríklad môže ísť o intermediárne vzniknutý chlorid kyseliny vzniknutý zo zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny. Ako odstupujúce skupiny sa môžu uviesť napríklad atóm fluóru, atóm chlóru alebo atóm brómu, alebo v prípade, že sa netvorí žiadny chlorid kyseliny, mesylátová skupina alebo tosylátová skupina.

Väzba látok na glukokortikoidný receptor (GR) sa testuje pomocou rekombinantne pripraveného receptora. Na štúdium väzieb sa používajú cytozolové preparáty buniek Sf9, ktoré sa infikovali rekombinantnými bakulovírusmi kódujúcimi GR. Pri porovnaní s referenčnou zlúčeninou, [ $^3\text{H}$ ]-dexametazónom, sa zlúčeniny vyznačujú vysokou až veľmi vysokou aktivitou voči GR.

Ďalej vo väzbovom teste s minerálkortikoidným receptorom (MR), pričom sa používajú cytozolové preparáty buniek Sf9, ktoré sa infikovali rekombinantnými bakulovírusmi kódujúcimi MR, s [ $^3\text{H}$ ]-aldosterónom ako referenčnou zlúčeninou, sa tieto zlúčeniny vyznačujú afinitou voči MR.

Za hlavný, molekulárny mechanizmus protizápalového účinku glukokortikoidov sa považuje inhibícia transkripcie cytokínov, adhézných molekúl, enzýmov a iných preinflamatórnych faktorov, ktorá je sprostredkovaná glukokortikoidným receptorom. Táto inhibícia nastáva po interakcii GR s inými transkripčnými faktormi, napríklad s AP-1 a NF- $\kappa$ -B (prehľad pozri A. C. B. Cato a E. Wade, *BioEssays* 18, 371-378 (1996)).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu inhibujú lipopolysacharidom (LPS) vyvolanú sekréciu cytokínu IL-8 v ľudskej línii monocytov THP-1. Koncentrácia cytokínov sa stanoví v supernatante pomocou komerčne dostupných súprav ELISA.

Protizápalový účinok zlúčenín všeobecného vzorca I sa určuje na zvieratách v testoch pomocou zápalov vyvolaných krotónovým

olejom v prípade potkanov a myší (J. Exp. Med. 182, 99-108 (1995)). Na tento účel sa zvieratám na uši topicky aplikuje krotónový olej v etanolickej roztoku. Testované látky sa aplikujú súčasne s aplikáciou krotónového oleja alebo 2 hodiny pred aplikáciou, a to takisto topicky, alebo systemicky. Po 16 až 24 hodinách sa zistí hmotnosť ucha ako meradlo zápalového edému, aktivita peroxidázy ako meradlo invázie granulocytov, a aktivita elastázy ako meradlo invázie neutrofilných granulocytov. V tomto teste zlúčeniny všeobecného vzorca I inhibujú po topickej aj po systemickej aplikácii všetky tri uvedené zápalové parametre.

Jedným z najčastejších nežiaducich účinkov glukokortikoidovej terapie je tzv. „steroidný diabetes“ (pozri H. J. Hatz, Glukocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart, 1998). Jeho príčinou je stimulácia glukoneogenézy v pečeni indukciou za ňu zodpovedných enzýmov a voľnými aminokyselinami vznikajúcimi odbúraním proteínov (katabolický účinok glukokortikoidov). Kľúčovým enzýmom katabolizmu v pečeni je tyrozínaminotransferáza (TAT). Aktivita tohto enzýmu sa dá fotometricky určiť na pečenej homogenáte a je dobrým meradlom pre stanovenie nežiaducich metabolických účinkov glukokortikoidov. Pri meraní indukcie TAT sa zvieratá 8 hodín po podaní testovanej látky usmrtia, odoberie sa im pečeň a v homogenáte sa zmeria aktivita TAT. V dávkach, v ktorých sú protizápalovo účinné, zlúčeniny všeobecného vzorca I v tomto teste tyrozínaminotransferázu neindukujú alebo ju indukujú iba v malej miere.

Celkovo nové zlúčeniny všeobecného vzorca I majú v porovnaní s doteraz používanými steroidnými glukokortikoidmi nasledovné vlastnosti:

- nesteroidná štruktúra (t. j. zlúčeniny sú použiteľné aj v prípade pacientov, ktorí nemôžu byť liečení tradičnými glukokortikoidmi kvôli alergickej reakcii na ich základnú steroidnú štruktúru; pozri M. E. Lutz, R. A. El-Azhary, Mayo

Clin. Proc. 72, 1141-1144 (1997)).

- podobne dobrý protizápalový účinok pri malom metabolickom účinku.

Pre svoj protizápalový a doplnkovo antialergický imunosupresívny a antiproliferatívny účinok môžu zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu nájsť použitie ako liečivá na terapiu alebo profylaxiu nasledovných chorobných stavov u cicavcov a človeka. Pojem „chorobný stav“ zahŕňa nasledovné indikácie:

(i) pľúcne ochorenia spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:

- chronické obštruktívne pľúcne ochorenia všetkých pôvodov, predovšetkým *astma bronchiale*,
- bronchitídy rôzneho pôvodu,
- všetky formy reštriktívnych pľúcnych ochorení, predovšetkým alergická alveolitída,
- všetky formy edému pľúc, predovšetkým toxický edém pľúc,
- sarkoidózy a granulomatózy, najmä Ochorenie Boeck,

(ii) reumatické ochorenia/autoimunitné ochorenia/ochorenia kĺbov spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:

- všetky formy reumatických ochorení, najmä reumatoidná artritída, akútna reumatická horúčka, *polymyalgia rheumatica*,
- reaktívna artritída,
- zápalové ochorenia mäkkých tkanív iného pôvodu,
- artritické symptómy pri degeneratívnych ochoreniach kí-

bov (artrózy),

- traumatické artritídy,
- kolagenózy všetkých pôvodov, napríklad systemický *lupus erythematodes*, sklerodermia, polymyozitída, dermatomyozitída, Sjörgenov syndróm, Stillov syndróm, Feltyov syndróm,

(iii) alergie spojené so zápalovými a/alebo proliferatívnymi procesmi:

- všetky formy alergických reakcií, napríklad Quickov edém, senná nádcha, bodnutie hmyzom, alergické reakcie na lieky, krvné deriváty, kontrastné látky atď., anafylaktický šok, žihľavka, kontaktná dermatitída,

(iv) zápaly ciev (vaskulitídy):

- *panarteriitis nodosa*, *arteriitis temporalis*, *erythema nodosum*,

(v) dermatologické ochorenia spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:

- atopická dermatitída (predovšetkým v prípade detí),
- psoriáza,
- *pityriasis rubra pilaris*,
- erytematózne ochorenia vyvolané rôznymi škodlivinami, napríklad žiarením, chemikáliami, popálením atď.,
- bulózne dermatózy,
- ochorenia lichenoidného typu,
- pruritus (napríklad alergického pôvodu),
- seboroický ekzém,

- *rosacea*,
- *pemphigus vulgaris*,
- *erythema exsudativum multiforme*,
- balanitída,
- vulvitída,
- padanie vlasov, ako *alopecia areata*,
- cutane lymfóm T-buniek,

(vi) ochorenia obličiek spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:

- nefrotický syndróm,
- všetky nefritídy,

(vii) ochorenia pečene spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:

- akútny rozpad pečeňových buniek,
- akútna hepatitída rôzneho pôvodu, napríklad vírusová, toxická alebo vyvolaná liekmi,
- chronická agresívna a/alebo chronická intermitujúca hepatitída,

(viii) gastrointestinálne ochorenia spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:

- regionálna enteritída (Crohnova choroba),
- *colitis ulcerosa*,
- gastritída,
- refluxoezofagitída,

- gastroenteritídy iného pôvodu, napríklad domáca sprue,
- (ix) proktologické ochorenia spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:
- análny ekzém,
  - fisúry,
  - hemoroidy,
  - idiopatická proktitída;
- (x) očné ochorenia spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:
- alergická keratitída, uveitída, iritída,
  - konjunktivitída,
  - blefaritída,
  - neuritída optického nervu,
  - chorioiditída,
  - *ophthalmia sympathica*;
- (xi) ochorenia otorinolaryngálnej oblasti spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:
- alergická rinitída, senná nádcha,
  - otitis externa, napríklad spôsobená kontaktným ekzémom, infekciou a pod.,
  - otitis media;
- (xii) neurologické ochorenia spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:
- edém mozgu, obzvlášť edém mozgu spôsobený nádorom,

- roztrúsená skleróza,
  - akútna encefalomyelitída,
  - meningitída,
  - rôzne formy krčových záchvatov, napríklad BNS-krče;
- (xiii) krvné ochorenia spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:
- získaná hemolytická anémia,
  - idiopatická trombocytopénia;
- (xiv) nádorové ochorenia spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:
- akútna lymfatická leukémia,
  - malígne lymfómy,
  - lymfogranulomatózy,
  - lymfosarkómy,
  - rozšírené metastázy, obzvlášť v prípade karcinómov prsníka, priedušiek a prostaty;
- (xv) endokrinné ochorenia spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:
- endokrinná orbitopatia,
  - tyreotoxická kríza,
  - *thyreoiditis de Quervain*,
  - *Hashimoto thyreoiditis*,
  - Basedowova choroba;
- (xvi) transplantácie orgánov a tkanív:

- odmietanie transplantátu;
- (xvii) ťažké šokové stavy, napríklad anafylaktický šok:
- systemic inflammatory response syndrome (SIRS);
- (xviii) substitučné terapie pri:
- vrodenej primárnej nedostatočnosti nadobličiek, napríklad kongenitálny adrenogenitálny syndróm,
  - získanej primárnej nedostatočnosti nadobličiek, napríklad Addisonova choroba, autoimunitná adrenalitída, postinfekčné nádory, metastázy atď.,
  - vrodenej sekundárnej nedostatočnosti nadobličiek, napríklad kongenitálny hypopituitarizmus,
  - získanej sekundárnej nedostatočnosti nadobličiek, napríklad postinfekčné nádory atď.,
- (xix) zvracanie spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:
- napríklad v kombinácii s 5-HT<sub>3</sub>-antagonistom pri zvracaní spôsobenom cytostatikami;
- (xx) bolesti zápalového pôvodu, napríklad lumbago.

Navyše sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu použiť na terapiu a profylaxiu ďalších doteraz neuvedených chorobných stavov, pre ktoré sa používajú dnes známe syntetické glukokortikoidy (pozri H. J. Hatz, Glukocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart, 1998).

Všetky uvedené indikácie (i) až (xx) sú podrobne opísané v publikácii H. J. Hatz, Glukocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart, 1998.

Vhodné dávky na terapeutické účinky v prípade uvedených chorobných stavov sú rozdielne a závisia napríklad od aktivity zlúčeniny všeobecného vzorca I, od pacienta, od spôsobu aplikácie a od charakteru a závažnosti liečeného stavu, práve tak ako od toho, či ide o profylaxiu alebo terapiu.

Vynález sa ďalej týka:

- (i) použitia zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I alebo jej zmesi na prípravu liečebného prostriedku na terapiu ochorenia;
- (ii) spôsobu terapie ochorenia, pričom tento spôsob zahŕňa podanie takého množstva zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré ochorenie potláča, a toto množstvo zlúčeniny sa podá pacientovi, ktorý takýto liečebný prostriedok potrebuje;
- (iii) farmaceutickej kompozície na terapiu ochorenia, pričom táto terapia zahŕňa použitie jednej zo zlúčenín podľa vynálezu alebo ich zmesi a prínajmenšom jednej farmaceutickej pomocnej látky a/alebo nosiča.

V prípade zvierat sa vo všeobecnosti môžu očakávať priaznivé výsledky, keď sa denné dávky pohybujú v rozsahu 1  $\mu\text{g}$  až 100 000  $\mu\text{g}$  zlúčeniny podľa vynálezu na kg telesnej hmotnosti. V prípade väčších cicavcov, napríklad v prípade človeka, leží odporúčená denná dávka v oblasti 1  $\mu\text{g}$  až 100 000  $\mu\text{g}$  na kg telesnej hmotnosti. Výhodná je dávka 10 až 30 000  $\mu\text{g}$  na kg telesnej hmotnosti, obzvlášť dávka 10 až 10 000  $\mu\text{g}$  na kg telesnej hmotnosti. Tato dávka sa môže napríklad účelne podať niekoľkokrát denne. Pri terapii akútneho šoku (napríklad anafylaktického šoku) sa môžu podať jednotlivé dávky výrazne presahujúce uvedené hodnoty.

Formulácia farmaceutických preparátov na báze nových zlúčenín sa uskutočňuje známym spôsobom, pri ktorom sa účinná látka spracuje s farmaceuticky použiteľnými nosičmi, plnidlami, konzervantmi, spájadlami, zvlhčovadlami, lubrikantmi, absorbentmi,

riedidlami, chuťovými prísadami, farbivami atď., a prevedie sa na požadovanú aplikačnú formu. V tejto súvislosti poukazujeme na publikáciu Remington's Pharmaceutical Science, 15<sup>th</sup> Ed., Mack Publishing Company, East Pennsylvania, 1980.

Na orálnu aplikáciu prichádzajú do úvahy obzvlášť tablety, dražé, tobolky, pilulky, prášok, granuláty, pastilky, suspenzie, emulzie alebo roztoky.

Na parenterálnu aplikáciu sú možné injekčné a infúzne prípravky.

Na intraartikulárne injekcie sa môžu použiť zodpovedajúce kryštálové suspenzie.

Na intramuskulárne injekcie môžu nájsť použitie vodné a olejové injekčné roztoky alebo suspenzie a zodpovedajúce depotné preparáty.

Na rektálnu aplikáciu sa nové zlúčeniny môžu použiť vo forme čapíkov, toboliek, roztokov (napríklad vo forme klystírov) a mastí, a to pre systémovú aj lokálnu terapiu.

Na pulmonálnu aplikáciu nových zlúčenín sa tieto môžu použiť vo forme aerosólov a inhalátov.

Na lokálne použitie v očiach, vonkajšom zvukovode, strednom uchu, nosnej dutine a vedľajších nosných dutinách sa môžu nové zlúčeniny aplikovať vo forme kvapiek, mastí a tinktúr v zodpovedajúcich farmaceutických preparátoch.

Na topické nanesenie sú možné formulácie vo forme gélu, mazania, tukovej masti, krému, pasty, púdro, mlieka a tinktúry. Množstvo zlúčenín všeobecného vzorca I v týchto prípravkoch by malo predstavovať 0,01 % až 20 %, aby sa docielil dostatočný farmakologický účinok.

Predložený vynález sa týka aj zlúčenín všeobecného vzorca I podľa vynálezu ako terapeuticky účinných látok. Ďalej sa vynález

týka zlúčenín všeobecného vzorca I podľa vynálezu ako terapeuticky účinných látok spoločne s farmaceuticky znesiteľnými a prijateľnými látkami a nosičmi. Vynález sa týka aj farmaceutickej kompozície obsahujúcej niektorú z farmaceuticky aktívnych zlúčenín podľa vynálezu alebo ich zmes, a farmaceuticky prijateľnú soľ alebo farmaceuticky prijateľné pomocné látky a nosiče.

Nasledovné príklady uskutočnenia vynálezu slúžia na jeho bližšie vysvetlenie bez toho, aby sa vynález obmedzoval len na ne. Syntézy dôležitých predstupňov, ktoré sa v rámci experimentálnej časti neuvádzajú, patria už do stavu techniky a môžu sa nájsť napríklad v spise WO 98/54159.

V príkladoch sú použité nasledovné skratky:

|        |                                          |
|--------|------------------------------------------|
| DMAP   | 4-dimetylaminopyridín                    |
| DME    | etylénglykoldimetyléter                  |
| MS(CI) | hmotnostné spektrum (chemická ionizácia) |
| MS(EI) | hmotnostné spektrum (electron impact)    |
| t. t.  | teplota topenia                          |
| t. v.  | teplota varu                             |

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

##### Príklad 1

6-[4-(5-Fluór-2-metylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

##### Príklad 2

5-[4-(5-Fluór-2-metylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]ftalid

Predstupne:

### 2-(5-Fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropionitril

Roztok 5,25 g (5-fluór-2-metylfenyl)acetonitrilu a 5,25 ml metyljodidu v 70 ml dimetylformamidu sa mieša počas 2,5 hodiny s 2,7 g hydridu sodného (80 %) za chladenia ľadom. Po 3 hodinách pri teplote 0 °C a 16 hodinách pri laboratórnej teplote sa k zmesi pridá ľadová voda a etylacetát. Po okyslení 1 M kyselinou soľnou sa etylacetátová fáza premyje vodou, vysuší sa nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí. Získa sa tak 6,1 g 2-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropionitrilu vo forme oleja.

### 2-(5-Fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropiónaldehyd

K roztoku 6,1 g 2-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropionitrilu v 60 ml toluénu sa pridá pri teplote -70 °C v priebehu 45 minút 44 ml 1,2 M roztoku diizobutylalumíniumhydridu v toluéne. Po 4 hodinách pri teplote -78 °C sa prikvapká 120 ml etylacetátu. Zmes sa zohreje na laboratórnu teplotu a premyje sa trikrát 2 N kyselinou sírovou a jedenkrát vodou. Etylacetátová fáza sa vysuší nad síranom sodným a zahustí sa. Po destilácii sa získa 5,3 g 2-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropiónaldehydu, t. v. 120 °C/0,031 hPa.

### Kyselina 4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovalérová

K roztoku 8,04 ml etylesteru kyseliny 2-dietylfosfono-2-etoxyoctovej v 40 ml tetrahydrofuránu sa za chladenia ľadom pridá v priebehu 20 minút 16,5 ml 2 M roztoku diizopropylamidu lítneho v zmesi tetrahydrofurán-heptán-toluén a zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote 0 °C. V priebehu 30 minút sa pri teplote 0 °C prikvapká roztok 5,2 g 2-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropiónaldehydu v 30 ml tetrahydrofuránu. Po 20 hodinách pri laboratórnej teplote sa pridá 2 N kyselina sírová, zmes sa extrahuje etylacetátom, extrakt sa vysuší nad síranom sodným a zahustí sa. Surový produkt sa zmydelní 100 ml 2 M hydroxidu sod-

ného. Získa sa 5 g kyseliny, ktorá sa za silného miešania počas niekoľkých hodín zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom so 450 ml 2 N kyseliny sírovej. Extrakcia etylacetátom a premytie vodou poskytne 4 g kyseliny 4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovalérovej vo forme žltkastého oleja.

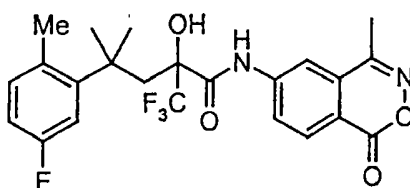
5-[4-(5-Fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]ftalid

K 950 mg kyseliny 4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovalérovej v 15 ml dimetylacetamidu sa pri teplote  $-10^{\circ}\text{C}$  pridá 0,322 ml tionylchloridu. Zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote  $-10^{\circ}\text{C}$ , počas 1 hodiny pri teplote  $0^{\circ}\text{C}$  a potom sa pridá 750 mg 5-aminoftalidu. Po 16 hodinách pri laboratórnej teplote sa zmes rozloží 2 M kyselinou solnou a etylacetátom, organická fáza sa premyje vodou do neutrálnej reakcie, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa. Zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave hexán-etylacetát (3 : 2) a produkt sa prekrýštalizuje z diizopropyléteru. Získa sa 486 mg 5-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]ftalidu, t. t.  $153^{\circ}\text{C}$ .

6-[4-(5-Fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví analogickým spôsobom ako 5-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]ftalid, pričom sa použije kyselina 4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovalérová a 6-amino-2,3-benzoxazin-1-ónu; t. t.  $186^{\circ}\text{C}$ .

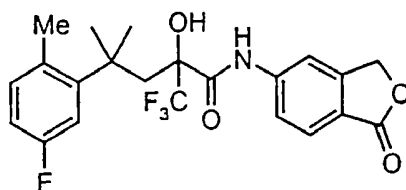
6-[4-(5-Fluór-2-metylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



K 514 mg 6-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ónu v 10 ml dimetylformamidu sa pri teplote  $0^{\circ}\text{C}$  pridá 192 mg uhličitanu cézneho a 0,44 ml tri-

fluórmetyl(trimetyl)silánu. Po 1 hodine pri teplote 0 °C a 16 hodinách pri laboratórnej teplote sa zmes znovu ochladí na teplotu 0 °C a pridá sa 1,3 ml 1 M roztoku tetrabutylamónium-fluoridu v tetrahydrofuráne. Po 30 minútach pri teplote 0 °C sa pridá 2 N kyselina sírová a etylacetát. Etylacetátová fáza sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa. Zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave hexán-etylacetát (3 : 2), čím sa získa 220 mg 6-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ónu, t. t. 175-176 °C.

5-[4-(5-Fluór-2-metylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalid



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 5-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]ftalidu analogicky, ako sa opisuje v príklade 1; t. t. 165-168 °C.

Delenie enantiomérov z príkladu 1

Zmes enantiomérov z príkladu 1 sa rozdelí pomocou chromatografie na chirálnom nosiči (CHIRALPAK AD®, Daicel) v sústave hexán-etanol (9 : 1, obj/obj). Zo 140 mg racemátu sa tak získa:

(-)-6-[4-(5-fluór-2-tolyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón ako prvá frakcia; 57 mg, t. t. 203-204 °C,  $[\alpha]_D -92,7^\circ$  (c = 0,5, tetrahydrofurán);  
a

(+)-6-[4-(5-fluór-2-tolyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón ako druhá frakcia; 56 mg, t. t. 202-203 °C.

## Príklad 3

6-[4-(2-Chlór-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

Predstupne:

2-(2-Chlór-5-fluórfenyl)-2-metylpropionitril

2-(2-Chlór-5-fluórfenyl)-2-metylpropionitril, t. v. 100 °C/0,04 hPa, sa syntetizuje analogickým spôsobom, ako sa opisuje pre 2-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropionitril.

2-(2-Chlór-5-fluórfenyl)-2-metylpropiónaldehyd

2-(2-Chlór-5-fluórfenyl)-2-metylpropiónaldehyd, t. v. 120 °C/0,04 hPa, sa syntetizuje analogickým spôsobom, ako sa opisuje pre 2-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropiónaldehyd.

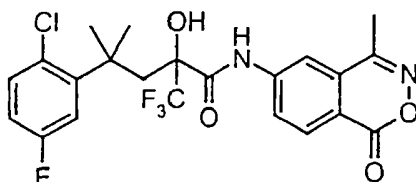
Kyselina 4-(2-chlór-5-fluórfenyl)-4-metyl-2-oxovalérová

Kyselina 4-(2-chlór-5-fluórfenyl)-4-metyl-2-oxovalerová sa získa vo forme oleja postupom opísaným pre prípravu kyseliny 4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovalérovej.

6-[4-(2-Chlór-5-fluórfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Táto zlúčenina sa pripraví z kyseliny 4-(2-chlór-5-fluórfenyl)-4-metyl-2-oxovalérovej a 6-amino-2,3-benzoxazin-1-ónu analogickým postupom, ako 5-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]ftalid; t. t. 198-199 °C.

6-[4-(2-Chlór-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



Pripraví sa zo 6-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)-4-metyl-2-oxo-valeroylamino]-2,3-benzoxazin-1-ónu analogickým postupom, ako sa opisuje v príklade 1; t. t. 201-203 °C.

Delenie enantiomérov z príkladu 3

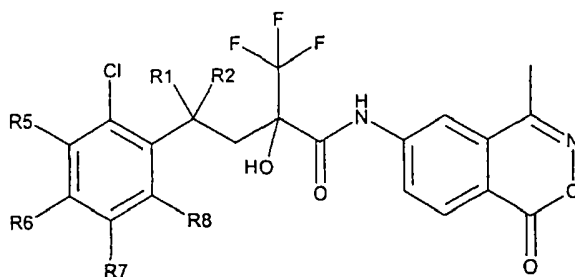
Zmes enantiomérov z príkladu 3 sa rozdelí pomocou chromatografie na chirálnom nosiči (CHIRALPAK AD®, Daicel) v sústave hexán-etanol (19 : 1, obj/obj). Zo 190 mg racemátu sa tak získa:

(-)-6-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón ako prvá frakcia; 61 mg, t. t. 247-249 °C,  $[\alpha]_D -74,2^\circ$  (c = 0,5, tetrahydrofurán); a

(+)-6-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-on ako druhá frakcia; 74 mg, t. t. 247-249 °C.

Analogicky ako sa opisuje v príklade 3 sa pripravlia zlúčeniny v tabuľkách 1 až 3.

Chlóorderiváty:

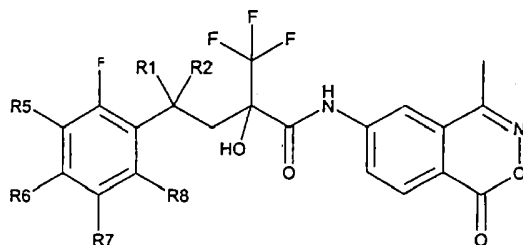


Tabuľka 1

| Zlúčenina | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup> | t. t. [°C] | Izoméria<br>resp. $[\alpha]_D$ |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|
| 1         | H              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 169-171    | racemát                        |
| 2         | H              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 198        | -173,3                         |
| 3         | H              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 199        | (+)-forma                      |
| 4         | F              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 189-192    | racemát                        |
| 5         | F              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 189-192    | -89,1                          |

| Zlúčenina | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup> | t. t. [°C] | Izoméria<br>resp. [α] <sub>D</sub> |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------|------------|------------------------------------|
| 6         | F              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 220-223    | +78,2                              |
| 7         | H              | F              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 208-209    | racemát                            |
| 8         | H              | F              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 179        | -77,1                              |
| 9         | H              | F              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 181-182    | +74,6                              |
| 10        | H              | H              | H              | F              | CH <sub>3</sub>                | 222-224    | racemát                            |
| 11        | H              | H              | H              | F              | CH <sub>3</sub>                | 232-235    | -110,0                             |
| 12        | H              | H              | H              | F              | CH <sub>3</sub>                | 230-233    | +106,0                             |
| 13        | Cl             | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 228-230    | racemát                            |
| 14        | Cl             | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 252-254    | -32,8                              |
| 15        | Cl             | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 255-256    | +29,3                              |
| 16        | H              | Cl             | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 249-253    | racemát                            |
| 17        | H              | Cl             | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 253-255    | -126,2                             |
| 18        | H              | Cl             | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 252-256    | (+)-forma                          |
| 19        | H              | H              | Cl             | H              | CH <sub>3</sub>                | 210-211    | -96,7                              |
| 20        | H              | H              | Cl             | H              | CH <sub>3</sub>                | 208-209    | 100,8                              |
| 21        | H              | Br             | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 155-157    | racemát                            |
| 22        | H              | Br             | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 151-152    | -16,6                              |
| 23        | H              | Br             | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 150-155    | (+)-forma                          |
| 24        | OH             | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 235-241    | -75,3                              |
| 25        | OH             | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 236-240    | +76,0                              |

Fluóorderiváty:

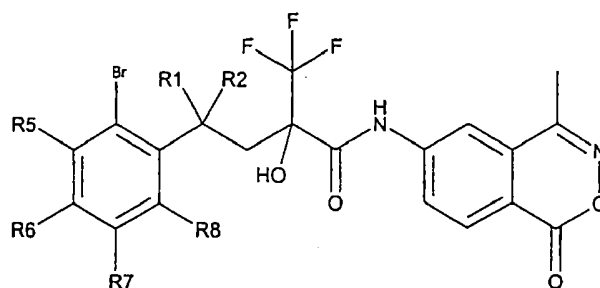


Tabuľka 2:

| Zlúčenina | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup> | t. t. [°C] | Izoméria<br>resp. [α] <sub>D</sub> |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------|------------|------------------------------------|
| 26        | H              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 220        | -85,5                              |
| 27        | H              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 227        | (+)-forma                          |

| Zlúčenina | R <sup>5</sup>   | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup> | t. t. [°C] | Izoméria<br>resp. [α] <sub>D</sub> |
|-----------|------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------|------------|------------------------------------|
| 28        | F                | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 204        | racemát                            |
| 29        | F                | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 204-205    | -90,3                              |
| 30        | F                | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 204-205    | +83,0                              |
| 31        | H                | F              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 175-176    | -83,8                              |
| 32        | H                | F              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 176-177    | (+)-forma                          |
| 33        | H                | H              | F              | H              | CH <sub>3</sub>                | 174        | -81,5                              |
| 34        | H                | H              | F              | H              | CH <sub>3</sub>                | 174-176    | (+)-forma                          |
| 35        | H                | H              | H              | F              | CH <sub>3</sub>                | 205-210    | racemát                            |
| 36        | H                | H              | H              | F              | CH <sub>3</sub>                | 230-240    | -71,3                              |
| 37        | H                | H              | H              | F              | CH <sub>3</sub>                | 240-245    | (+)-forma                          |
| 38        | F                | H              | F              | H              | CH <sub>3</sub>                | 209        | racemát                            |
| 39        | Cl               | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 189-192    | -64,0                              |
| 40        | Cl               | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 184-187    | (+)-forma                          |
| 41        | H                | Cl             | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 239-241    | racemát                            |
| 42        | H                | Cl             | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 210-215    | -67,7                              |
| 43        | H                | Cl             | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 198-199    | (+)-forma                          |
| 44        | OCH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 197-200    | racemát                            |

Brómderiváty:



Tabuľka 3

| Zlúčenina | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup> | t. t. [°C] | Izoméria<br>resp. [α] <sub>D</sub> |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------|------------|------------------------------------|
| 45        | H              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 186-191    | racemát                            |
| 46        | H              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 209-211    | -65,0                              |
| 47        | H              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 205-207    | +66,0                              |

Príklad 4

5-[4-(5-Fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]ftalid

Predstupne:

2-(3-Fluórfenyl)-2-metylpropionitril

Postupom opísaným pre 2-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropionitril sa analogicky pripravil 2-(3-fluórfenyl)-2-metylpropionitril, t. v. 102-103 °C/0,029 hPa.

2-(3-Fluórfenyl)-2-metylpropiónaldehyd

Postupom opísaným pre 2-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropiónaldehyd, sa analogicky pripravil 2-(3-fluórfenyl)-2-metylpropiónaldehyd, t. v. 120 °C/0,04 hPa.

Kyselina 4-(3-fluórfenyl)-4-metyl-2-oxovalérová

Postupom opísaným pre kyselinu 4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovalérovú sa analogicky pripravila kyselina 4-(3-fluórfenyl)-4-metyl-2-oxovalérová vo forme oleja.

Etylester kyseliny 4-(3-fluórfenyl)-4-metyl-2-oxovalérovej

Zmes 5,6 g kyseliny 4-(3-fluórfenyl)-4-metyl-2-oxovalérovej a 0,197 ml kyseliny sírove v 150 ml etanolu sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 3 hodín. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a odparok sa vyberie do etylacetátu, premyje sa nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa. „Kugelrohr“ destilácia poskytne 5,6 g etylesteru kyseliny 4-(3-fluórfenyl)-4-metyl-2-oxovalérovej, t. v. 130 °C/0,04 hPa.

Etylester kyseliny 4-(3-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovej

K 5,3 g etylesteru kyseliny 4-(3-fluórfenyl)-4-metyl-2-oxovalérovej v 60 ml dimetylformamidu sa pri teplote 0 °C pridá

3,25 g uhličitanu cézneho a 4,63 ml trifluórmetyl(trimetyl)silánu. Po 1 hodine pri teplote 0 °C a 16 hodinách pri laboratórnej teplote sa reakčná zmes znovu ochladí na teplotu 0 °C a pridá sa 20 ml 1 M roztoku tetrabutylamóniumfluoridu v tetrahydrofuráne. Po 30 minútach pri teplote 0 °C sa pridá 2 N kyselina sírová a etylacetát, etylacetátová fáza sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom sodným, zahustí sa a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave hexán-etylacetát (20 : 1). Po „Kugelrohr“ destilácii sa získa 4,45 g etylesteru kyseliny 4-(3-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovej, t. v. 100 °C/0,04 hPa.

Etylester kyseliny 4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovej a etylester kyseliny 4-(3-fluór-4-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovej

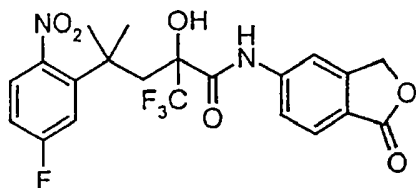
K 3,3 g etylesteru kyseliny 4-(3-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovej v 20 ml kyseliny trifluóroctovej sa pri teplote 0 °C pridá 0,84 ml 100 % kyseliny dusičnej. Po 3 hodinách pri teplote 0 °C a 16 hodinách pri laboratórnej teplote sa reakčná zmes naleje na ľad, kryštalická látka sa odsaje, premyje sa vodou a vysuší sa. Rekryštalizáciou z hexánu sa získa 2,5 g etylesteru kyseliny 4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovej, t. t. 66-67 °C. Chromatografiou materských lúhov na silikagéli v sústave hexán-etylacetát (8 : 1) sa získa ako prvá frakcia ďalších 500 mg etylesteru kyseliny 4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovej, a ako druhá frakcia etylester kyseliny 4-(3-fluór-4-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovej (800 mg) vo forme oleja.

Kyselina 4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalerová

K roztoku 2,4 g etylesteru kyseliny 4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovej v 30 ml etanolu sa pridá 60 ml 1 M hydroxidu sodného. Po 2 dňoch pri laboratór-

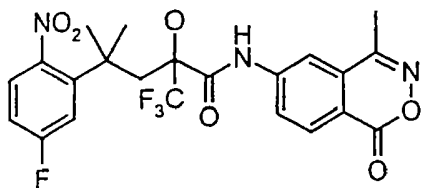
nej teplote sa reakčná zmes zahustí, zvyšok sa rozpustí vo vode, okyslí sa pri teplote 0 °C a produkt sa extrahuje do etylacetátu. Etylacetátová fáza sa premyje vodou do neutrálnej reakcie, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa. Kryštalizácia z diizopropyléteru poskytne kyselinu 4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovú, t. t. 130-131 °C.

5-[4-(5-Fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalid



K roztoku 255 mg kyseliny 4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovej v 3 ml dimetylacetamidu sa pri teplote 0 °C pridá 0,105 ml tionylchloridu. Zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote 0 °C a počas 45 minút pri laboratórnej teplote a potom sa pridá 300 mg 5-aminoftalidu. Po 16 hodinách pri laboratórnej teplote sa pridá 2 M kyselina solná a etylacetát, organická fáza sa premyje vodou do neutrálnej reakcie, vysuší sa, zahustí sa a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave hexán-etylacetát (3 : 2). Kryštalizácia z diizopropyléteru poskytne 80 mg 5-[4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalidu, t. t. 200-201 °C.

6-[4-(5-Fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



Zlúčenina sa získa z kyseliny 4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovej a 6-amino-2,3-benzoxazin-1-ónu analogicky, ako sa opisuje v príklade 4; t. t.

208-210 °C.

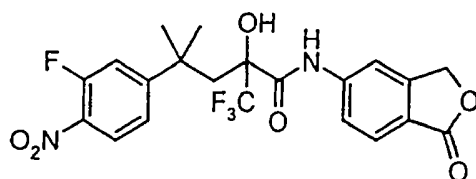
#### Príklad 6

5-[4-(3-Fluór-4-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]ftalid

Kyselina 4-(3-fluór-4-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvalérová

Získa sa vo forme oleja z etylesteru kyseliny 4-(3-fluór-4-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovej postupom, opísaným v príklade 4 pre kyselinu 4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovú.

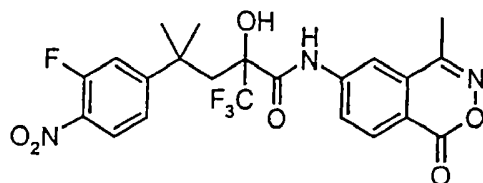
5-[4-(3-Fluór-4-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]ftalid



Pripraví sa z kyseliny 4-(3-fluór-4-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovej a 5-aminoftalidu analogicky, ako sa opisuje v príklade 4; t. t 188-189 °C.

#### Príklad 7

6-[4-(3-Fluór-4-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



Pripraví sa z kyseliny 4-(3-fluór-4-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvalérovej a 6-amino-2,3-benzoxazin-1-ónu analogicky, ako sa opisuje v príklade 4; t. t. 236-237 °C.

## Príklad 8

6-[4-(2-Bróm-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Predstupne:

(4-Fluórfenyl)amid kyseliny 3-metyl-2-buténovej

K roztoku 10,0 g (0,1 mol) kyseliny 3-metyl-2-buténovej v 200 ml tetrahydrofuránu sa pridá pri teplote 0 °C 9,4 ml (0,1 mol) etylesteru kyseliny chlórnavčej a 14,1 ml (0,1 mol) trietylamínu. Po 10 minútach pri laboratórnej teplote sa pridá 10,6 ml (0,11 mol) 4-fluóranilínu. Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote, potom sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom (1 l). Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na silikagéli v sústave hexán-etylacetát. Výťažok 18,8 g.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-Dihydro-4,4-dimetyl-6-fluór-2-chinolón

9,4 g (48,7 mmol) (4-fluórfenyl)amidu kyseliny 3-metyl-2-buténovej sa zohreje na teplotu 130-140 °C a pridá sa k nemu po častiach 9,6 g (73,5 mmol) chloridu hlinitého. Po ukončení pridávania sa teplota udržiava ešte počas 30 minút na 80 °C. Potom sa reakčná zmes nechá vychladnúť na laboratórnu teplotu a pridá sa opatrne 60 ml ľadovej vody. Po pridani 150 ml chloroformu sa zmes mieša počas 15 minút, okyslí sa zriedenou kyselinou solnou a extrahuje sa chloroformom (3 x 150 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad síranom sodným a zahustia sa vo vákuu. Odparok sa podrobí chromatografii na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát, čím sa získa 6,0 g produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-*terc*-Butoxykarbonyl-3,4-dihydro-4,4-dimetyl-6-fluór-2-chinolón

K roztoku 6,0 g (30,9 mmol) 3,4-dihydro-4,4-dimetyl-6-fluór-2-chinolónu v 200 ml tetrahydrofuránu sa pridá 8,8 g (40,2 mmol) di-*terc*-butyldikarbonátu a 4,9 g (40,2 mmol) DMAP. Po 24 hodinách pri laboratórnej teplote sa zmes zahustí a zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát. Výťažok 9,0 g.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1,34 (s, 6H); 1,61 (s, 9H); 2,50 (s, 2H); 6,91 (m, 2H); 7,03 (dd, 1H).

3-(2-*terc*-Butoxykarbonylamino-5-fluórfenyl)-3-metyl-1-butanol

K roztoku 44 g (0,15 mol) 1-*terc*-butoxykarbonyl-3,4-dihydro-4,4-dimetyl-6-fluór-2-chinolónu v 1 l tetrahydrofuránu sa pridá 375 ml (0,75 mol) 2 M vodného roztoku hydroxidu lítneho. Po 24 hodinách pri laboratórnej teplote sa zmes zahustí, nastaví sa na pH 4 prídavkom 10 % kyseliny citrónovej a extrahuje sa éterom. Spojené organické extrakty sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad síranom sodným a zahustia sa vo vákuu. Chromatografia zvyšku na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát poskytne 34,0 g kyseliny 3-(2-*terc*-butoxykarbonylamino-5-fluórfenyl)-3-metylmaslovej.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1,62 (br s, 15H); 2,77 (s, 2H); 6,41 (br, 1H); 6,93 (td, 1H); 7,07 (dd, 1H); 7,20 (br, 1H)].

Tá sa rozpustí v 1 l tetrahydrofuránu a k roztoku sa pri teplote 0 °C pridá 17 ml (121 mmol) trietylamínu a 11,5 ml (121 mmol) chlórnmravčanu etylového. Po 10 minútach pri teplote 0 °C sa k zmesi pridá 20,7 g (546 mmol) borohydridu sodného a prikvapká sa pomaly 1 l metanolu. Reakčná zmes sa potom mieša ešte počas 30 minút pri teplote 0 °C, zahustí sa, zriedi sa etylacetátom, premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného,

vysuší sa nad síranom sodným a prečistí sa stĺpcovou chromatografiou na silikagéli v sústave hexán-etylacetát. Výťažok 6,7 g.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-Amino-5-fluórfenyl)-3-metyl]butylester kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej

K roztoku 6,7 g (22,7 mmol) 3-(2-terc-butoxykarbonylamino-5-fluórfenyl)-3-metyl-1-butanolu v 200 ml pyridínu sa pri teplote 0 °C pridá 5,6 ml pivaloylchloridu. Po 24 hodinách pri laboratórnej teplote sa pridá voda a zmes sa mieša počas 2 hodín pri tejto teplote. Po zriedení etylacetátom sa zmes premyje 10 % kyselinou citrónovou, vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení nad síranom sodným a zahustení vo vákuu sa zvyšok podrobí chromatografii na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát, čím sa získa 9,0 g [3-(2-terc-butoxykarbonylamino-5-fluórfenyl)-3-metyl]butylesteru kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej. Časť tohto produktu (6,1 g, 16 mmol) sa rozpustí v 100 ml dichlórmetánu a k roztoku sa pridá 30 ml kyseliny trifluóroctovej. Po 30 minútach pri laboratórnej teplote sa reakčná zmes zriedi etylacetátom, premyje sa vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Chromatografické prečistenie na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát poskytne 4,0 g produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-Bróm-5-fluórfenyl)-3-metyl]butylester kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej

Roztok 1,9 g (8,5 mmol) bromidu meďnatého a 1,4 ml (7,0 mmol) terc-butylnitritu v 10 ml acetonitrilu sa zohreje na teplotu 65 °C a pridá sa k nemu v priebehu 10 minút roztok 2,0 g (7,1 mmol) [3-(2-amino-5-fluórfenyl)-3-metyl]butylesteru kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej v 10 ml acetonitrilu. Po 5 minútach pri teplote 65 °C sa zmes nechá vychladnúť, zahustí sa a odparok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát. Výťažok 1,6 g.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-Bróm-5-fluórfenyl)-3-metylbutanol

K roztoku 1,97 g (5,7 mmol) [3-(2-bróm-5-fluórfenyl)-3-metyl]butylesteru kyseliny 2,2-dimetylpropiónovej v 20 ml toluénu sa pri teplote -20 °C pridá 11,9 ml (14,3 mmol) 1,2 M roztoku diizobutylalumíniumhydridu v toluéne. Po 30 minútach pri teplote -20 °C sa reakčná zmes ochladí na teplotu -70 °C a rozloží sa 4 ml izopropanolu a 6 ml vody. Po 2 hodinách pri laboratórnej teplote sa zmes prefiltruje a filtrát sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa podrobí chromatografii na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát, čím sa získa 1,25 g produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-Benzoyl-3-(2-bróm-5-fluórfenyl)-3-metylbutyl]furán

K roztoku 1,0 g (3,8 mmol) 3-(2-bróm-5-fluórfenyl)-3-metylbutanolu v 24 ml dichlórmetánu sa pridá 8,5 ml dimetylsulfoxidu, 2,66 ml (19,2 mmol) trietylamínu a 1,23 g (7,7 mmol) komplexu pyridín-oxid sírový. Po 1 hodine pri laboratórnej teplote sa k reakčnej zmesi pridá 30 ml nasýteného roztoku chloridu amónneho a po 15 minútach sa zmes extrahuje 400 ml éteru. Extrakt sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok (1,1 g) sa rozpustí v 8 ml

tetrahydrofuránu a roztok sa pridá pri teplote  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  v priebehu 30 minút k roztoku 2-furyllítia v 38 ml tetrahydrofuránu (prípravenému z 0,85 ml (11,5 mmol) furánu a 7,7 ml (12,3 mmol) 1,6 M roztoku *n*-butyllítia v hexáne podľa A. Dondoniho a spol., J. Org. Chem. 62, 5484 (1997)). Po 1,5 hodine pri teplote  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  sa reakčná zmes naleje do 50 ml nasýteného roztoku chloridu amónneho a extrahuje sa 400 ml metyl-terc-butyléteru. Organická fáza sa vysuší nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok (1,1 g) sa rozpustí v 40 ml pyridínu a k roztoku sa potom pri teplote  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  pridá 0,9 ml (7,7 mmol) benzoylchloridu. Po 2 hodinách pri teplote  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a 2 hodinách pri laboratórnej teplote sa pridá 30 mg DMAP a po ďalších 2 hodinách pri laboratórnej teplote sa pridá ešte 0,9 ml (7,7 mmol) benzoylchloridu. Po 18 hodinách pri laboratórnej teplote sa zmes rozloží 3 ml vody a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa vyberie do 400 ml metyl-terc-butyléteru a vzniknutý roztok sa premyje 10 % kyselinou citrónovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa podrobí chromatografii na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát, čím sa získa 1,46 g produktu.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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).

Metylester kyseliny 2-benzoyl-4-(2-bróm-5-fluórfenyl)-4-metylvalérovej

K suspenzii 10,9 g (50,8 mmol) jodistanu sodného v 140 ml zmesi voda-acetonitril-tetrachlórmetán (4 : 2 : 1) sa pridá 45 mg (0,34 mmol) hydrátu oxidu ruteničitého. Po 10 minútach sa pridá roztok 2-[1-benzoyl-3-(2-bróm-5-fluórfenyl)-3-metylbutyl]-furánu v 40 ml acetonitrilu. Reakčná zmes sa mieša počas ďalších 10 minút a potom sa naleje do 400 ml nasýteného roztoku síranu sodného. Prídavkom 10 % roztoku kyseliny citrónovej sa nastaví na pH 5 a zmes sa extrahuje etylacetátom. Spojené extrakty

sa vysušia nad síranom sodným a zahustia sa vo vákuu. Zvyšok sa vyberie do 8 ml dimetylformamidu a pridá sa 0,42 ml (6,8 mmol) metyljodidu a 2,21 g (6,8 mmol) uhličitanu cézneho. Po 5 hodinách pri laboratórnej teplote sa reakčná zmes zriedi 600 ml metyl-terc-butyléteru, premyje sa 10 % kyselinou sírovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát sa získa 0,9 g produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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).

Metylester kyseliny 4-(2-bróm-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metylvalérovej

K roztoku 0,9 g (2,13 mmol) metylesteru kyseliny 2-benzoyl-4-(2-bróm-5-fluórfenyl)-4-metylvalérovej v 50 ml metanolu sa pridá 1,47 g (10,6 mmol) uhličitanu draselného. Reakčná zmes sa mieša počas 3 hodín pri laboratórnej teplote, potom sa okyslí 10 % kyselinou sírovou (na pH 3) a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad síranom sodným a zahustia sa vo vákuu. Zvyšok sa vyberie do 8 ml dimetylformamidu a mieša sa s 1,92 g (5,9 mmol) uhličitanu cézneho a 0,38 ml (5,9 mmol) metyljodidu počas 3 hodín pri laboratórnej teplote. Zmes sa potom rozloží 10 % roztokom kyseliny citrónovej a extrahuje sa metyl-terc-butyléterom. Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Chromatografia na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát poskytne 250 mg produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-Bróm-5-fluórfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-

## -2,3-benzoxazin-1-ón

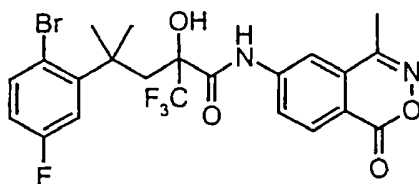
K roztoku 250 mg (0,78 mmol) metylesteru kyseliny 4-(2-bróm-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metylvalérovej v 10 ml dichlórmetíanu sa pridá 663 mg (1,56 mmol) 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ónu (Dess-Martinov perjodinan, pozri Dess, D. B, Martin, J. C., J. Am. Chem. Soc. 113, 7277 (1991)). Po 1,5 hodine pri laboratórnej teplote sa reakčná zmes zriedi 150 ml metyl-terc-butyléteru, premyje sa roztokom 1,2 g hydrogenuhlčitanu sodného a 4,0 g siričitanu sodného v 50 ml vody, nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok (250 mg) sa vyberie do 16 ml zmesi tetrahydrofurán-etanol (1 : 1) a pridá sa 3,9 ml (3,9 mmol) 1 M hydroxidu sodného. Po 30 minútach sa zmes zahustí vo vákuu, odparok sa zriedi 20 ml vody a premyje sa metyl-terc-butyléterom. Vodná fáza sa okyslí 10 % kyselinou sírovou (na pH 2) a extrahuje sa 100 ml etylacetátu a 100 ml dichlórmetíanu. Spojené extrakty sa vysušia nad síranom sodným a zahustia sa vo vákuu. Odparok (230 mg) sa rozpustí v 5 ml dimetylacetamidu a k roztoku sa pri teplote  $-6^{\circ}\text{C}$  prikvapká 0,06 ml (0,92 mmol) tionylchloridu. Po 20 minútach pri teplote  $-6^{\circ}\text{C}$  sa pridá 201 mg (1,14 mmol) 6-amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ónu. Zmes sa mieša počas 15 hodín pri laboratórnej teplote, potom sa okyslí 50 ml 10 % roztoku kyseliny citrónovej a vytrepe sa do 150 ml metyl-terc-butyléteru. Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát sa získa 290 mg produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ),  $\delta$  (ppm): 1,57 (s, 6H); ~2,5 (s, 3H; pod signálom DMSO); 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 ( $\text{M}^+$ ).

6-[4-(2-Brom-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-

valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



K roztoku 290 mg (0,63 mmol) 6-[4-(2-bróm-5-fluórfenyl)-4-metyl-2-oxo-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ónu v 7 ml dimetylformamidu sa pri teplote 0 °C pridá 0,23 ml (1,25 mmol) trifluórmetyl(trimetyl)silánu a 256 mg (0,79 mmol) uhličitanu cézneho. Po 24 hodinách sa pridajú rovnaké množstvá silánu aj bázy a zmes sa mieša počas ďalších 24 hodín pri laboratórnej teplote. Potom sa reakčná zmes zriedi 150 ml etylacetátu, premyje sa vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu, čím sa získa 230 mg produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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 ( $\text{M}^+$ ).

#### Príklad 9

6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Predstupne:

4-(1-Hydroxy-1-metyletyl)indán

K roztoku 1,6 g (10 mmol) 4-acetylindánu (F. Dallacker, J. Van Wersch, Chem. Ber. 105, 2565 (1972)) v 40 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C prikvapká 10 ml (14 mmol) 1,4 M roztoku metylmagnéziumbromidu v zmesi toluén-tetrahydrofurán (3 : 1). Po 30 minútach pri teplote 0 °C a 1,5 hodine pri laboratórnej te-

plote sa reakčná zmes zriedi etylacetátom, premyje sa 1 M kyselinou solnou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Odparok sa podrobí chromatografii na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát, čím sa získa 0,64 g produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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).

Kyselina 6-[4-(indan-4'-yl)-4-metyl-2-oxovalérová

K zmesi 0,63 g (3,4 mmol) 4-(1-hydroxy-1-metyletyl)indánu a 0,96 g (5,1 mmol) etylesteru kyseliny 2-trimetylsiloxyakrylovej (H. Sugimura, K. Yoshida, Bull. Chem. Soc. Japan 65, 3209 (1992)) v 20 ml dichlórmetánu sa pri teplote  $-70^\circ\text{C}$  pridá 0,31 ml (2,6 mmol) chloridu ciničitého. Po 20 minútach pri teplote  $-70^\circ\text{C}$  sa reakčná zmes naleje do polokoncentrovaného roztoku uhličitanu draselného a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad síranom sodným a zahustia sa vo vákuu. Získa sa 0,89 g olejovitej látky, ktorá sa rozpustí v 30 ml zmesi etanol-tetrahydrofurán (2 : 1) a nechá sa zreagovať s 12,8 ml (12,8 mmol) 1 M hydroxidu sodného. Po 2 hodinách pri laboratórnej teplote sa zmes zahustí vo vákuu a zvyšok sa vyberie do 30 ml vody. Vodná fáza sa premyje éterom a okyslí sa 50 ml 1 M kyseliny soľnej. Extrakcia etylacetátom, vysušenie nad síranom sodným a odparenie poskytne 0,64 g kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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).

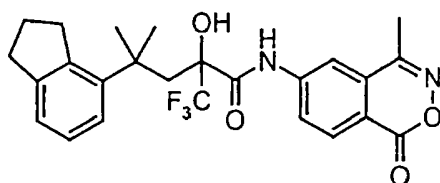
6-[4-(Indan-4'-yl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Kyselina 6-[4-(indan-4'-yl)-4-metyl-2-oxovalérová (0,63 g, 2,6 mmol) a 6-amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón (0,69 g,

3,9 mmol) poskytnú 0,31 g produktu postupom opísaným v príklade 1.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl-amino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



Podľa postupov opísaných v príklade 1 sa 0,31 g (0,77 mmol) 6-[4-(indan-4'-yl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ónu podrobí reakcii s 0,56 ml (3,1 mmol) trifluórmetyl-(trimetyl)silánu a 626 mg (1,9 mmol) uhličitanu cézneho v 9 ml dimetylformamidu. Po chromatografii na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát sa získa 90 mg produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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); 8,28 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,88 (br s, 1H);

MS(CI) m/z: 475 ( $\text{MH}^+$ ).

Delenie enantiomérov z príkladu 9

Zmes enantiomérov z príkladu 9 sa rozdelí pomocou chromatografie na chirálnom nosiči (CHIRALPAK AD<sup>®</sup>, Daicel) v sústave hexán-etanol (95 : 5, obj/obj). Z 830 mg racemátu sa tak získa:

(-)-6-[4-(indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón ako prvá frakcia; 310 mg, MS(CI) m/z: 475 ( $\text{MH}^+$ ),  $[\alpha]_D -55,7^\circ$  (c = 0,5, tetrahydrofurán); a

(+)-6-[4-(indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaler-

roylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón ako druhá frakcia;  
280 mg, t. t. 196-197 °C,  $[\alpha]_D +55,7^\circ$  ( $c = 0,5$ , tetrahydrofurán).

#### Príklad 10

6-[4-(5-Fluór-2-vinylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Metylester kyseliny 2-benzoyl-4-(5-fluór-2-vinylfenyl)-4-metyl-  
valérovej

Roztok 0,53 g (1,25 mmol) metylesteru kyseliny 2-benzoyl-4-(2-bróm-5-fluórfenyl)-4-metylvalérovej a 77 mg (0,07 mmol) tetrakis(trifenylfosfín)paládia v 40 ml toluénu sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 8 hodín s vinyl(tributyl)stanánom. Potom sa zmes zahustí a zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát, čím sa získa 320 mg produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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).

Metylester kyseliny 4-(5-fluór-2-vinylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-  
valérovej

Pripraví sa analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 8.

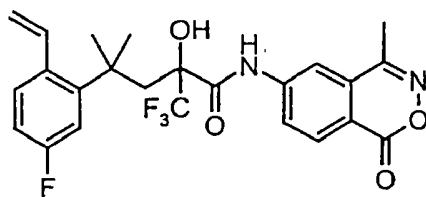
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1,48 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,98 (dd, 1H); 2,46 (dd, 1H); 2,50 (d, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,96 (ddd, 1H); 5,28 (dd, 1H); 5,41 (dd, 1H); 6,90 (td, 1H); 7,12 (dd, 1H); 7,25 (dd, 1H); 7,33 (dd, 1H).

6-[4-(5-fluór-2-vinylfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-  
-2,3-benzoxazin-1-ón

Pripraví sa analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 8.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-Fluór-2-vinylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



Pripraví sa analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 8.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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);

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

#### Príklad 11

6-[2-Hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(4-trifluórmetylfenyl)-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

2-Metyl-2-(4-trifluórmetylfenyl)propionitril

K roztoku 6,80 g (41,4 mmol) 4-fluórbenzotrifluoridu v 250 ml toluénu sa pri teplote  $0^\circ\text{C}$  pridá 124 ml (62 mmol) 0,5 M roztoku hexametyldisilazidu draselného v tetrahydrofuráne a 9,44 g (137 mmol) nitrilu kyseliny izomaslovej. Reakčná zmes sa mieša počas 4 hodín pri teplote  $60^\circ\text{C}$  a po ochladení sa zriedi vodou a etylacetátom. Organická fáza sa oddelí, premyje sa 10 %

kyselinou sírovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa podrobí chromatografii na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát, čím sa získa 7,68 g produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1,76 (s, 6H); 7,62 (d, 2H); 7,68 (d, 2H).

Etylester kyseliny 4-metyl-4-(4-trifluórmetylfenyl)-2-penténovej

K roztoku 7,6 g (36 mmol) 2-metyl-2-(4-trifluórmetylfenyl)-propionitrilu v 250 ml toluénu sa pri teplote  $-70^\circ\text{C}$  pridá 57 ml (68 mmol) 1,2 M roztoku diizobutylaluminiumhydridu v toluéne. Po 1 hodine pri teplote  $-70^\circ\text{C}$  sa prikvapká 10 % roztok kyseliny vínnej a zmes sa mieša počas 15 minút pri laboratórnej teplote. Potom sa pridá éter, organická fáza sa oddelí a premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Získa sa 7,96 g surového 2-metyl-2-(4-trifluórmetylfenyl)propiónaldehydu. Časť (2,05 g, 9,25 mmol) produktu sa rozpustí v 6 ml DME a roztok sa prikvapká k roztoku pripravenému z 3,10 g (13,9 mmol) trietylesteru kyseliny fosfónoctovej a 0,55 g (13,9 mmol) 60 % hydridu sodného v 12 ml DME. Po 1 hodine pri laboratórnej teplote sa zmes rozloží nasýteným roztokom chloridu amónneho a zriedi sa etylacetátom a vodou. Fázy sa oddelia, vodná fáza sa extrahuje etylacetátom a spojené organické extrakty sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad síranom sodným a zahustia sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát. Získa sa tak 1,72 g produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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).

Etylester kyseliny 2-hydroxy-4-metyl-4-(4-trifluórmetylfenyl)-valérovej

1,72 g (6,0 mmol) etylesteru kyseliny 4-metyl-4-(4-trifluór-

metylfenyl)-2-penténovej v etylacetáte sa mieša počas 15 hodín v prítomnosti 0,17 g 10 % paládia na uhlí v atmosfére vodíka pri tlaku 1 atm. Potom sa reakčná zmes prefiltruje cez celit a filtrát sa zahustí vo vákuu. Získa sa 1,72 g etylesteru kyseliny 4-metyl-4-(4-trifluórmetylfenyl)valérovej. Časť (0,57 g, 2 mmol) tohto produktu sa rozpustí v 7 ml tetrahydrofuránu a k tomuto roztoku sa pri teplote  $-78^{\circ}\text{C}$  pridá 5,6 ml (2,8 mmol) toluénového roztoku hexametyldisilazidu draselného. Po 25 minútach sa prikvapká 0,73 g (2,8 mmol) 3-fenyl-2-fenylsulfonyloxaziridínu (F. A. Davis, S. Chattopadhyay, J. C. Towson, S. Lal, T. Reddy, J. Org. Chem. 53, 2087 (1988)) v 7 ml tetrahydrofuránu a zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote  $-78^{\circ}\text{C}$ . Zmes sa rozloží nasýteným roztokom chloridu amónneho a zohreje sa v priebehu 1 hodiny na laboratórnu teplotu. Tetrahydrofurán sa odparí vo vákuu, odparok sa vyberie do éteru, tuhá látka sa odfiltruje, organická fáza sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje éterom. Spojené organické extrakty sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad síranom sodným a zahustia sa vo vákuu. Chromatografia na stĺpci silikagélu v sústave hexán-etylacetát poskytne 0,14 g produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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).

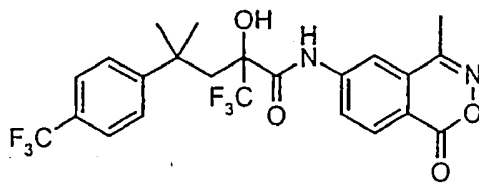
6-[4-Metyl-2-oxo-4-(4-trifluórmetylfenyl)valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Pripraví sa analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 8.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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 ( $\text{MH}^+$ ).

6-[2-Hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(4-trifluórmetylfenyl)-  
-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



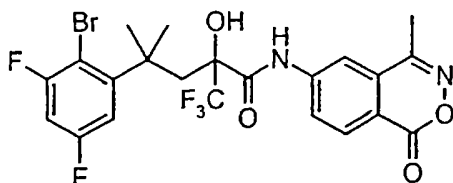
Pripraví sa analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 8.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1,47 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 2,53 (d, 1H); 2,58 (s, 3H); 2,91 (s, 1H); 2,95 (d, 1H); 7,55 (s, 4H); 7,62 (dd, 1H); 8,18 (d, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,73 (br s, 1H);

$\text{MS}(\text{ES}^+)$   $m/z$ : 503 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Príklad 12

6-[4-(2-Bróm-3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-  
metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

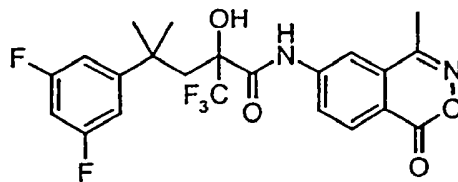


Pripraví sa analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 8.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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 (dt, 1H); 7,64 (dd, 1H); 8,11 (d, 1H); 8,34 (d, 1H); 8,43 (br s, 1H).

#### Príklad 13

6-[4-(3,5-Difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



Zlúčenina uvedená v názve príkladu 13 je vedľajším produktom syntézy opísanej v príklade 12.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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).

#### Príklad 14

6-[4-(5-Fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

2-(5-Fluór-2-trifluórmetylfenyl)acetonitril

K roztoku 5,14 g (20 mmol) 5-fluór-2-trifluórmetylbenzylbromidu v zmesi 45 ml etanolu a 8 ml vody sa pridá 1,95 g (30 mmol) kyanidu draselného. Zmes sa mieša počas 64 hodín pri laboratórnej teplote, zriedi sa etylacetátom a premyje sa nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa, zahustí sa a prečistí sa „Kugelrohr“ destiláciou a kryštalizáciou. Výťažok 3,6 g (89 %); t. t. 41-42 °C.

2-(5-Fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-metylpropionitril

Analogicky, ako sa opisuje pre 2-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropionitril, sa pripraví 2-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-metylpropionitril vo forme bezfarebného oleja, t. v. 90 °C/0,04 hPa.

2-(5-Fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-metylpropiónaldehyd

Analogicky, ako sa opisuje pre 2-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-

-metylpropiónaldehyd, sa pripraví 2-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-metylpropiónaldehyd vo forme bezfarebného oleja, t. v. 80 °C/0,05 hPa.

Kyselina 4-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-4-metyloxovalérová

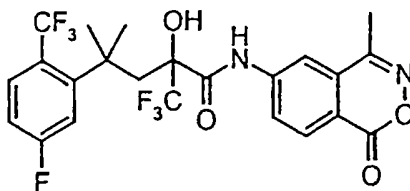
Analogicky, ako sa opisuje pre kyselinu 4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyloxovalérovú, sa pripraví kyselina 4-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-4-metyloxovalérová vo forme viskózneho oleja.

6-[4-(5-Fluór-2-trifluórmetylfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Analogicky, ako sa opisuje pre 6-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón, sa pripraví 6-[4-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  +  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (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-Fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



Analogickým postupom, ako sa opisuje pre 6-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón, sa pripraví 6-[4-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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 ( $M^+$ ).

#### Delenie enantiomérov z príkladu 14

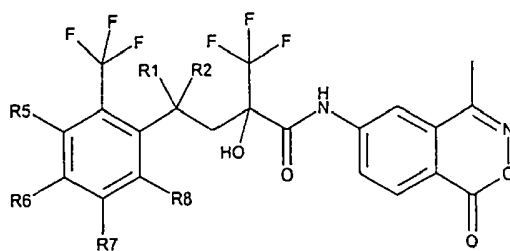
Zmes enantiomérov z príkladu 14 sa rozdelí pomocou chromatografie na chirálnom nosiči (CHIRALPAK AD<sup>®</sup>, Daicel) v sústave hexán-etanol (19 : 1, obj/obj). Zo 100 mg racemátu sa získa:

(-)-6-[4-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón ako prvá frakcia; 40 mg, t. t. 162-165 °C,  $[\alpha]_D -45,5^\circ$  (c = 0,5, tetrahydrofurán)]; a

(+)-6-[4-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón ako druhá frakcia; 38 mg, t. t. 160-165 °C.

Analogicky, ako sa opisuje v príklade 14, sa pripraví zlučiny uvedené v Tabuľke 4.

Trifluórmetylderiváty:



Tabuľka 4

| Zlúčenina | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup> | t. t. [°C] | Izoméria<br>resp. $[\alpha]_D$ |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|
| 1         | H              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 154-156    | racemát                        |
| 2         | H              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 164-170    | -72,8                          |
| 3         | H              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 188-190    | +69,0                          |
| 4         | H              | F              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 170-172    | racemát                        |
| 5         | H              | F              | H              | H              | CH <sub>3</sub>                | 173-175    | -67,5                          |

|    |   |   |    |   |                 |         |           |
|----|---|---|----|---|-----------------|---------|-----------|
| 6  | H | F | H  | H | CH <sub>3</sub> | 174-177 | (+)-forma |
| 7  | H | H | F  | H | CH <sub>3</sub> | 170     | racemát   |
| 8  | H | H | F  | H | CH <sub>3</sub> | 162-166 | -45,5     |
| 9  | H | H | F  | H | CH <sub>3</sub> | 160-165 | (+)-forma |
| 10 | H | H | Cl | H | CH <sub>3</sub> | 172     | racemát   |
| 11 | H | H | Cl | H | CH <sub>3</sub> | 178-181 | -143,1    |
| 12 | H | H | Cl | H | CH <sub>3</sub> | 180-182 | (+)-forma |

## Príklad 15

6-[2-Hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(1-naftyl)valeroylamino]-  
-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

2-Metyl-2-(1-naftyl)propionitril

K roztoku 16,7 g (100 mmol) 1-naftylacetonitrilu v 200 ml dimetylformamidu a 15 ml (240 mmol) metyljodidu sa pri teplote 0 °C pridá 10,4 g (260 mmol) hydridu sodného v priebehu 2,5 hodiny. Mieša sa počas 3 hodín pri teplote 0 °C a počas 18 hodín pri teplote 25 °C a potom sa pridá ľad a etylacetát. Organická fáza sa okyslí 10 % kyselinou sírovou, premyje sa trikrát vodou, vysuší nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Produkt sa zhruba prečistí „Kugelrohr“ destiláciou pri t. v. 60-130 °C pri vákuu olejovej vývevy. Výťažok 18,8 g.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), 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).

Etylester kyseliny 4-metyl-4-(1-naftyl)-2-penténovej

Analogickým spôsobom, ako sa opisuje v príklade 11 pre prípravu etylesteru kyseliny 4-metyl-4-(4-trifluórmetylfenyl)-2-penténovej, sa z 8,81 g (45,1 mmol) 2-metyl-2-(1-naftyl)propionitrilu získa 7,62 g produktu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), 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).

Etylester kyseliny 2-hydroxy-4-metyl-4-(1-naftyl)valérovej

Analogicky, ako sa opisuje v príklade 11 pre prípravu etylesteru kyseliny 2-hydroxy-4-metyl-4-(4-trifluórmetylfenyl)valérovej, sa zo 7,62 g (28,4 mmol) etylesteru kyseliny 4-metyl-4-(1-naftyl)-2-penténovej získa 3,52 g produktu.

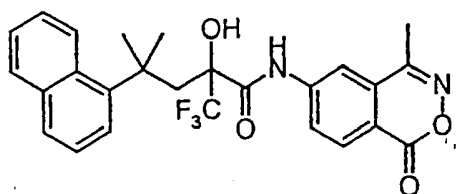
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1,14 (t, 3H); 1,72 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 2,27 (dd, 1H); 2,52 (dd, 1H); 2,76 (dd, 1H); 3,95-4,08 (m, 3H); 7,38-7,51 (m, 3H); 7,57 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,88 (dd, 1H); 8,40 (d, 1H).

6-[4-Metyl-2-oxo-4-(1-naftyl)valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Pripraví sa analogickým postupom, ako sa opisuje v príklade 11. Získa sa 861 mg produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-Hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(1-naftyl)valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



Pripraví sa analogickým postupom, ako sa opisuje v príklade 8. Získa sa 77,1 mg produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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).

## Príklad 16

6-{3-[1-(2-Chlórfenyl)cyklopropyl]-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-propionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Predstupne:

1-(2-Chlórfenyl)cyklopropánkarbonitril

K roztoku 13,1 g 2-chlórfenylacetonitrilu a 20,3 g 1,2-di-brómpropánu v 142 ml dimetylformamidu sa pridá pri laboratórnej teplote 9 g hydridu sodného (55-65 % v oleji). Reakčná zmes sa mieša počas niekoľkých hodín a potom sa opatrne vnesie do vody. Po extrakcii etylacetátom a filtrácii cez silikagél sa získa požadovaný produkt vo výťažku 13,1 g.

MS(EI): 177 ( $M^+$ ).

1-(2-Chlórfenyl)-1-cyklopropánkarbaldehyd

K 13,1 g 1-(2-chlórfenyl)cyklopropánkarbonitrilu v 116 ml toluénu sa pri teplote  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  prikvapká 64,5 ml roztoku diizobutylalumíniumhydridu. Po 4 hodinách pri teplote  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  sa pridá 343 ml etylacetátu a zmes sa nechá cez noc zohriať na laboratórnu teplotu. Pridá sa voda a etylacetát, zmes sa prefiltruje cez kremelinu, etylacetátový roztok sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa. Odparok sa podrobí flash chromatografii na silikagéli v sústave hexán-etylacetát (8 : 2), čím sa získa 9,7 g produktu.

MS(EI): 180 ( $M^+$ ).

Etylester kyseliny 2-etoxy-3-[1-(2-chlórfenyl)-1-cyklopropyl]-akrylovej

K 14,3 g fosfonátu v 40 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  pridá 29 ml roztoku diizopropylamidu lítneho. Reakčná zmes sa mieša počas 20 minút pri teplote  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a potom sa prikvapká roztok 9,7 g 1-(2-chlórfenyl)-1-cyklopropánkarbaldehydu v 40 ml

tetrahydrofuránu. Po 24 hodinách pri laboratórnej teplote sa pridá voda, zmes sa extrahuje etylacetátom, etylacetátový roztok sa premyje vodou a vysuší sa nad síranom sodným. Po zahustení sa získa 15,5 g produktu.

MS(EI): 294 ( $M^+$ ).

Kyselina 2-etoxy-3-[1-(2-chlórfenyl)-1-cyklopropyl]akrylová

Zmes 15,4 g etylesteru kyseliny 2-etoxy-3-[1-(2-chlórfenyl)-1-cyklopropyl]akrylovej a 350 ml 1 M hydroxidu sodného (v zmesi etanol-voda (2 : 1) sa mieša počas 24 hodín pri laboratórnej teplote. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa roztrepe medzi vodu a dietyléter. Vodná fáza sa okyslí 2 N kyselinou soľnou a extrahuje sa dietyléterom. Po premytí organickej fázy vodou, vysušenie nad síranom sodným a zahustenie sa získa 11,2 g produktu.

MS(EI): 266 ( $M^+$ ).

Kyselina 3-[1-(2-chlórfenyl)-1-cyklopropyl]-2-oxopropiónová

Zmes 11,2 g kyseliny 2-etoxy-3-[1-(2-chlórfenyl)-1-cyklopropyl]akrylovej, 230 ml 1 M kyseliny sírovej a 42 ml koncentrovanej kyseliny octovej sa mieša počas 24 hodín pri teplote 110 °C. Potom sa pridá voda, zmes sa extrahuje etylacetátom a etylacetátový roztok sa premyje vodou. Po vysušení nad síranom sodným a zahustení sa získa 10,7 g produktu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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);

MS(EI): 238 ( $M^+$ ).

6-{3[1-(2-Chlórfenyl)cyklopropyl]-2-oxopropionylamino}-4-metyl-  
-2,3-benzoxazin-1-ón

K 10,7 g kyseliny 3-[1-(2-chlórfenyl)-1-cyklopropyl]-2-oxopropiónovej v 175 ml dimetylacetamidu sa pri teplote -5 °C pridá 4,1 ml tionylchloridu, zmes sa mieša počas 20 minút a potom

sa pridá 5,0 g tuhého MBO. Po 20 hodinách pri laboratórnej teplote sa pridá voda a etylacetát, etylacetátový roztok sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa. Odparok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave hexán-etylacetát (0 až 30 %), čím sa získa 9,6 g produktu.

MS(EI): 397 ( $M^+$ ).

6-{3-[1-(2-Chlórfenyl)cyklopropyl]-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

K 9,5 g 6-{3-[1-(2-chlórfenyl)cyklopropyl]-2-oxopropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ónu v 140 ml dimetylformamidu sa pri teplote 0 °C pridá 16,9 ml trifluórmetyl(trimetyl)silánu a 9,65 g uhličitanu cézneho. Po 24 hodinách pri laboratórnej teplote sa pridá na špičku špachtle hydrátu tetrabutylamóniumfluoridu a zmes sa mieša ešte počas 30 minút. Potom sa pridá voda a etylacetát, etylacetátový roztok sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa. Zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave hexán-etylacetát (0 až 30 %), čím sa získa 2,98 g produktu, t. t. 195-196 °C.

Delenie enantiomérov z príkladu 16

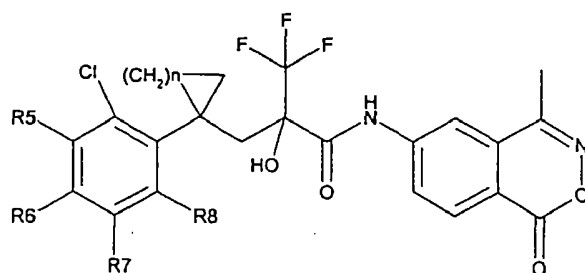
Zmes enantiomérov z príkladu 16 sa rozdelí pomocou chromatografie na chirálnom nosiči (CHIRALPAK AD<sup>®</sup>, Daicel) v sústave hexán-etanol (19 : 1, obj/obj). Z 2,68 g racemátu sa získa:

(-)-6-{3-[1-(2-chlórfenyl)cyklopropyl]-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón ako prvá frakcia; 1,3 g, t. t. 233-235 °C,  $[\alpha]_D -81,4^\circ$  ( $c = 0,5$ , chloroform); a

(+)-6-{3-[1-(2-chlórfenyl)cyklopropyl]-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón ako druhá frakcia; 1,25 g, t. t. 238-240 °C.

Analogicky, ako sa opisuje v príklade 16, sa pripraví zlúčeniny v tabuľkách 5 až 8.

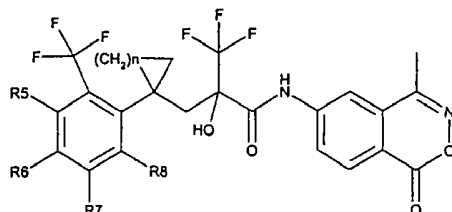
## Chlóorderiváty:



Tabuľka 5

| Zlúčenina | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | n | t. t. [°C] | Izoméria<br>resp. [α] <sub>D</sub> |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|------------|------------------------------------|
| 1         | H              | H              | H              | H              | 2 | 231-233    | -47,1                              |
| 2         | H              | H              | H              | H              | 2 | 230-232    | (+)-forma                          |
| 3         | H              | H              | H              | H              | 3 | 195-197    | -70,5                              |
| 4         | H              | H              | H              | H              | 3 | 202-203    | (+)-forma                          |
| 5         | H              | F              | H              | H              | 1 | 228-230    | racemát                            |
| 6         | H              | F              | H              | H              | 1 | 218-219    | -88,6                              |
| 7         | H              | F              | H              | H              | 1 | 217-219    | (+)-forma                          |
| 8         | H              | F              | H              | H              | 2 | 212-214    | racemát                            |
| 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        | racemát                            |
| 12        | H              | H              | F              | H              | 1 | 239-240    | -95,4                              |
| 13        | H              | H              | F              | H              | 1 | 239-240    | (+)-forma                          |
| 14        | H              | H              | F              | H              | 2 | 222-223    | racemát                            |
| 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    | (+)-forma                          |
| 19        | H              | Cl             | H              | H              | 2 | 232        | -46,7                              |
| 20        | H              | Cl             | H              | H              | 2 | 232-234    | (+)-forma                          |

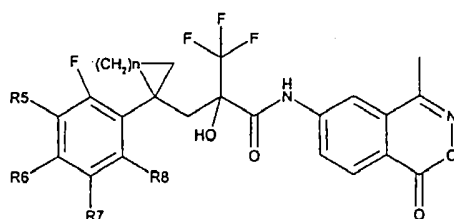
## Trifluórmetylderiváty:



Tabuľka 6

| Zlúčenina | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | n | t. t. [°C] | Izoméria<br>resp. [α] <sub>D</sub> |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|------------|------------------------------------|
| 21        | H              | H              | H              | H              | 1 | 205        | racemát                            |
| 22        | H              | H              | H              | H              | 1 | 222-223    | -96,5                              |
| 23        | H              | H              | H              | H              | 1 | 219-221    | (+)-forma                          |
| 24        | H              | H              | H              | H              | 2 | 218-222    | racemát                            |
| 25        | H              | H              | H              | H              | 2 | 220-221    | -16,4                              |
| 26        | H              | H              | H              | H              | 2 | 220-222    | (+)-forma                          |
| 27        | H              | H              | H              | H              | 4 | 150-153    | racemát                            |
| 28        | H              | H              | F              | H              | 1 | 242-245    | racemát                            |
| 29        | H              | H              | F              | H              | 1 | 235-246    | -40,1                              |
| 30        | H              | H              | F              | H              | 1 | 244-246    | (+)-forma                          |
| 31        | H              | H              | F              | H              | 2 | 241-244    | racemát                            |
| 32        | H              | H              | F              | H              | 2 | 242-244    | -82,7                              |
| 33        | H              | H              | F              | H              | 2 | 242-244    | (+)-forma                          |

## Fluóorderiváty:

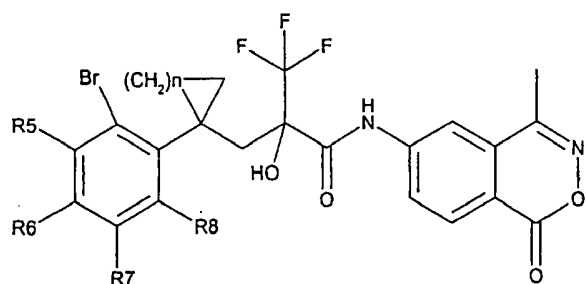


Tabuľka 7

| Zlúčenina | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | n | t. t. [°C] | Izoméria<br>resp. [α] <sub>D</sub> |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|------------|------------------------------------|
| 34        | H              | H              | H              | H              | 1 | 215-216    | racemát                            |
| 35        | H              | H              | H              | H              | 1 | 260-262    | -113,3                             |

| Zlúčenina | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | n | t. t. [°C] | Izoméria<br>resp. [α] <sub>D</sub> |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|------------|------------------------------------|
| 36        | H              | H              | H              | H              | 1 | 260-263    | (+)-forma                          |
| 37        | H              | H              | H              | H              | 2 | 190-191    | racemát                            |
| 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      | racemát                            |
| 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    | racemát                            |
| 46        | F              | H              | H              | H              | 1 | 238-250    | -106,3                             |
| 47        | F              | H              | H              | H              | 1 | 254-256    | (+)-forma                          |
| 48        | F              | H              | H              | H              | 2 | 182-185    | racemát                            |
| 49        | H              | H              | F              | H              | 1 | 198-199    | racemát                            |
| 50        | H              | H              | F              | H              | 1 | 240        | -130,2                             |
| 51        | H              | H              | F              | H              | 1 | 241        | (+)-forma                          |
| 52        | F              | H              | F              | H              | 1 | 215        | racemát                            |
| 53        | F              | H              | F              | H              | 2 | 205        | racemát                            |

Brómderiváty:



Tabuľka 8

| Zlúčenina | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | n | t. t. [°C] | Izoméria<br>resp. [α] <sub>D</sub> |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|------------|------------------------------------|
| 54        | H              | H              | H              | H              | 1 | 196-200    | racemát                            |
| 55        | H              | H              | H              | H              | 1 | 239-241    | -56,6                              |
| 56        | H              | H              | H              | H              | 1 | 240-241    | +56,0                              |

## Príklad 17

6-[2-Hydroxy-4-metyl-4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Predstupne:

2-Metyl-2-(3-metyl-2-nitrofenyl)propionitril

Analogickým postupom, ako sa opisuje pre prípravu 2-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropionitrilu, sa syntetizuje 2-metyl-2-(3-metyl-2-nitrofenyl)propionitril, t. v. 140 °C/0,05 hPa.

2-Metyl-2-(3-metyl-2-nitrofenyl)propiónaldehyd

Analogicky, ako sa opisuje pre 2-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropiónaldehyd, sa pripraví 2-metyl-2-(3-metyl-2-nitrofenyl)propiónaldehyd, t. v. 140 °C/0,05 hPa.

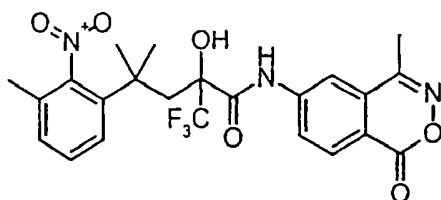
Kyselina 4-metyl-4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-2-oxovalérová

Analogicky, ako sa opisuje pre prípravu kyseliny 4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovalérovej, sa pripraví kyselina 4-metyl-4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-2-oxovalérová vo forme oleja.

6-[4-Metyl-4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Zlúčenina sa pripraví analogicky, ako sa opisuje pre 5-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]ftalid, pričom sa vychádza z kyseliny 4-metyl-4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-2-oxovalérovej a 6-amino-2,3-benzoxazin-1-ónu; t. t. 184-187 °C.

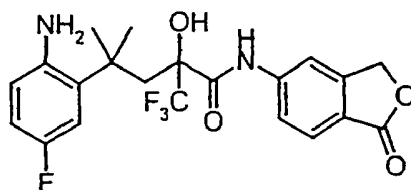
6-[2-Hydroxy-4-metyl-4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



Získa sa analogicky, ako sa opisuje v príklade 1, zo 6-[4-metyl-4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ónu; t. t. 201-203 °C.

#### Príklad 18

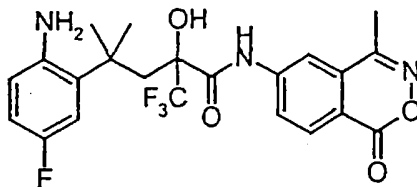
5-[4-(2-Amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]ftalid



65,8 mg 5-[4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalidu v 15 ml metanolu sa hydrogenuje pri atmosférickom tlaku v priebehu 3 hodín v prítomnosti 20 mg 10 % paládia na uhlí. Potom sa zmes odsaje cez kremelinu a zahustí sa. Kryštalizáciou zo zmesi etylacetát-diizopropyléter sa získa 51 mg 5-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalidu, t. t. 174 °C.

#### Príklad 19

6-[4-(2-Amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

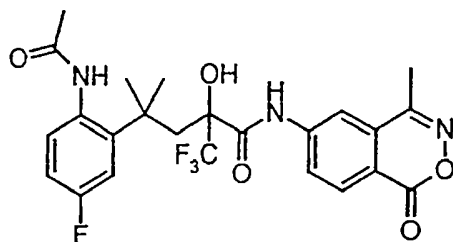


42 mg 6-[4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ónu sa rozpustí v 1 ml kyseliny octovej a 1 ml tetrahydrofuránu, pridá sa 22,5 mg práškoveho železa a mieša sa počas 16 hodín pri laboratórnej teplote. Potom sa odsaje cez kremelinu, zahustí sa, zvyšok sa vyberie do etylacetátu a premyje sa nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného. Chromatografia na silikagéli v sú-

stave hexán-etylacetát (1,5 : 1) a kryštalizácia z diizopropyl-éteru poskytne 10 mg 6-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ónu, t. t. 208 °C.

#### Príklad 20

6-[4-(2-Acetylamino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

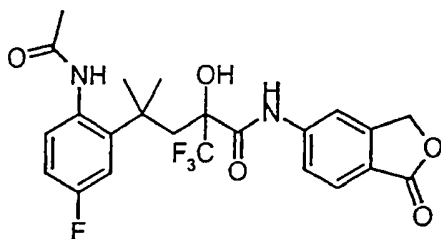


Zmes 9,4 mg 6-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ónu a 0,04 ml anhydridu kyseliny octovej v 0,5 ml tetrahydrofuránu sa mieša počas 2 dní pri laboratórnej teplote. Potom sa k reakčnej zmesi pridá etylacetát a roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Etylacetátový roztok sa vysuší a zahustí. Chromatografiou na silikagéli sa získa 8 mg 6-[4-(2-acetylamino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ónu.

MS(EI): 510 ( $M^+$ ).

#### Príklad 21

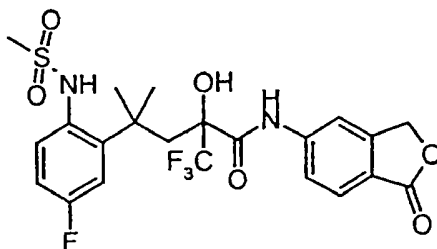
5-[4-(2-Acetylamino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalid



Získa sa z 5-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalidu analogickým postupom, ako sa opisuje v príklade 20; t. t. 125 °C.

#### Príklad 22

5-[4-(5-Fluór-2-mesylaminofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalid



Zmes 17,7 mg 5-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalidu, 0,4 ml pyridínu a 0,078 ml mesylchloridu sa mieša počas 17 hodín pri laboratórnej teplote. Potom sa pridá etylacetát a zmes sa trikrát premyje 1 N kyselinou soľnou. Etylacetátový roztok sa vysuší a zahustí. Zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave etylacetát-hexán (1 : 1), čím sa získa 11 mg 5-[4-(5-fluór-2-mesylaminofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalidu, t. t. 218 °C.

#### Príklad 23

6-[4-(2-Bróm-3-metoxifyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Pripraví sa zo 6-[4-(2-bróm-3-metoxifyfenyl)-4-metyl-2-oxo-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ónu analogicky, ako sa opisuje v príklade 3.

MS(ESI): 543 ( $M^+$ ;  $^{79}\text{Br}$ ), 545 ( $M^+$ ;  $^{81}\text{Br}$ ).

Delenie enantiomérov z príkladu 23

Zmes enantiomérov z príkladu 23 sa rozdelí pomocou chromato-

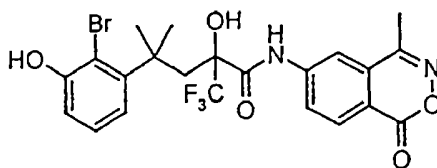
grafie na chirálnom nosiči (CHIRALPAK AD®, Daicel) v sústave hexán-etanol (93 : 7, obj/obj). Z 200 mg racemátu sa získa:

(-)-6-[4-(2-bróm-3-metoxifyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón ako prvá frakcia; 86 mg, t. t. 233-235 °C,  $[\alpha]_D -81,4^\circ$  (c = 0,5, chloroform); a

(+)-6-[4-(2-bróm-3-metoxifyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón ako druhá frakcia; 82 mg.

#### Príklad 24

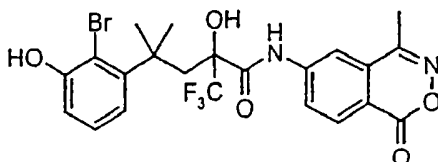
(+)-6-[4-(2-Bróm-3-hydroxyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



K 78 mg (+)-6-[4-(2-bróm-3-metoxifyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ónu v 1,4 ml dichlórmetánu sa pri teplote 0 °C pridá 0,71 ml 1 M roztoku bromidu boritého v dichlórmetáne. Reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote 0 °C, potom sa naleje do vody a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa vysuší nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozotrie s hexánom, čím sa získa zlúčenina uvedená v názve v kryštalickej forme, t. t. 226-231 °C,  $[\alpha]_D +91,1^\circ$  (c = 0,5, chloroform).

#### Príklad 25

(-)-6-[4-(2-Bróm-3-hydroxyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



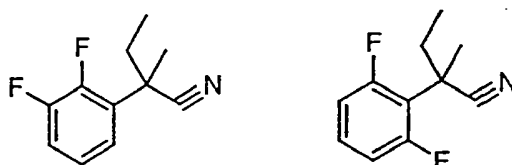
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví zo zodpovedajúceho (-)-6-[4-(2-bróm-3-metoxifynyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ónu analogicky, ako sa opisuje v príklade 24; t. t. 227-231 °C,  $[\alpha]_D -94,3^\circ$  (c = 0,5, chloroform).

#### Príklad 26

6-[4-(2,3-Difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylkaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Predstupne:

2-Metyl-2-(2,3-difluórfenyl)butyronitril a 2-metyl-2-(2,6-difluórfenyl)butyronitril



Roztok 5,0 g (37,85 mmol) 1,2,3-trifluórbenzénu, 3,30 g (39,74 mmol) 2-metylbutyronitrilu a 75,7 ml 0,5 M roztoku bis-trimetylsilylamidu draselného (v toluéne) v 182 ml toluénu sa zohrieva počas 3 hodín na teplotu 60 °C. Potom sa zmes rozloží ľadovou vodou a éterom. Organická fáza sa okyslí 10 % kyselinou sírovou, premyje sa trikrát vodou, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Chromatografia na silikagéli (éter-hexán, 0 až 4%) poskytne 3,8 g 2-metyl-2-(2,3-difluórfenyl)butyronitrilu a 1,6 g 2-metyl-2-(2,6-difluórfenyl)butyronitrilu.

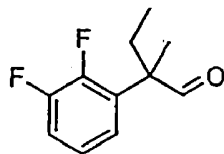
2-Metyl-2-(2,3-difluórfenyl)butyronitril:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-Metyl-2-(2,6-difluórfenyl)butyronitril:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1,06 (t, 3H); 1,89 (t, 3H); 1,95-2,1 (m, 1H); 2,15-2,3 (m, 1H); 6,85-6,96 (m, 2H); 7,2-7,3 (m, 1H).

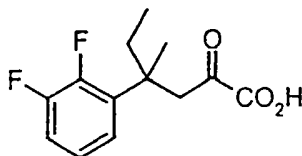
## 2-(2,3-Difluórfenyl)-2-metylbutyraldehyd



Analogickým spôsobom, ako sa opisuje pre 2-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropiónaldehyd, sa pripraví 2-(2,3-difluórfenyl)-2-metylbutyraldehyd vo forme bezfarebného oleja.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0,79 (t, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,85-2,0 (m, 1H); 7,0-7,3 (m, 3H); 9,68 (d, 1H).

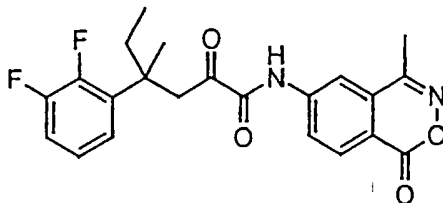
## Kyselina 4-(2,3-difluórfenyl)-4-metyl-2-oxokaprónová



Analogickým spôsobom, ako sa opisuje pre kyselinu 4-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-metyloxovalérovú, sa pripraví kyselina 4-(2,3-difluórfenyl)-4-metyl-2-oxokaprónová.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-Difluórfenyl)-4-metyl-2-oxokaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

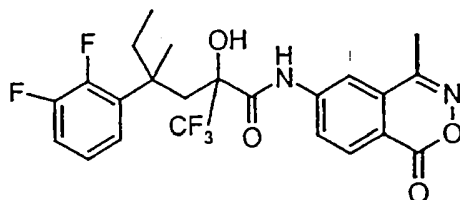


Analogicky, ako sa opisuje pre 6-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón, sa pripraví 6-[4-(2,3-difluórfenyl)-4-metyl-2-oxokaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-Difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-4-trifluórmetyl-kaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



Analogicky, ako sa opisuje pre 6-[4-(5-fluór-2-metylphenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón, sa pripraví 6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-4-trifluórmetylkaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón. Zmes diastereoizomérov sa rozdelí chromatografiou na silikagéli v zmesi etylacetát-hexán (20 až 100%).

Diastereoizomér 1:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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).

Diastereoizomér 2:

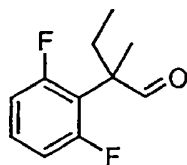
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0,62 (t, 3H); 1,59 (s, 3H); 1,6 (m, 1H); 2,15 (m, 1H); 2,23 (d, 1H); 2,55 (s, 3H); 3,07 (d, 1H); 6,58 (m, 1H); 6,71 (m, 1H); 6,92 (m, 1H); 7,46 (dd, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,27 (d, 1H); 8,3 (s, 1H).

Príklad 27

6-[4-(2,6-Difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-4-trifluórmetyl-kaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Predstupne:

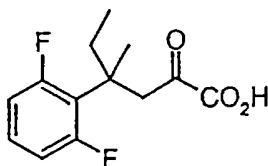
2-(2,6-Difluórfenyl)-2-metylbutyraldehyd



Analogickým spôsobom, ako sa opisuje pre 2-(5-fluór-2-metyl-fenyl)-2-metylpropionaldehyd, sa pripraví 2-(2,6-difluórfenyl)-2-metylbutyraldehyd vo forme bezfarebného oleja.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0,83 (t, 3H); 1,49 (t, 3H); 1,9-2,1 (m, 2H); 6,85-6,95 (m, 2H); 7,2-7,3 (m, 1H); 9,69 (t, 1H).

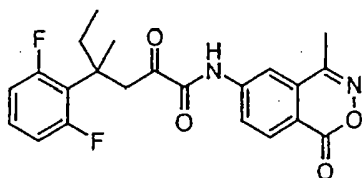
Kyselina 4-(2,6-difluórfenyl)-4-metyl-2-oxokaprónová



Analogickým spôsobom, ako sa opisuje pre kyselinu 4-(5-fluór-2-metyl-fenyl)-2-metyloxovalérovú, sa pripraví kyselina 4-(2,6-difluórfenyl)-4-metyl-2-oxokaprónová.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-Difluórfenyl)-4-metyl-2-oxokaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

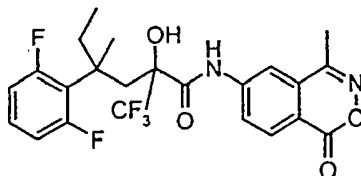


Analogicky, ako sa opisuje pre 6-[4-(5-fluór-2-metyl-fenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón, sa pripraví 6-[4-(2,6-difluórfenyl)-4-metyl-2-oxokaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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-Difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-4-trifluórmetyl-kaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



Analogicky, ako sa opisuje pre 6-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón, sa pripraví 6-[4-(2,6-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-4-trifluórmetylkaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón vo forme zmesi diastereoizomérov.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (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 (2bs, 1H).

#### Príklad 28

6-{3-[4-(2-Chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Predstupne:

4-(2-Chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyran-4-karbonitril

K roztoku 6,76 g (2-chlór-5-fluórfenyl)acetonitrilu a 5,7 ml 2,2'-dichlórdietyléteru v 100 ml dimetylformamidu sa v priebehu 2,5 hodiny za chladenia ľadom pridá 3,7 g hydridu sodného (60 %). Po 3 hodinách pri teplote 0 °C a 16 hodinách pri laboratórnej teplote sa pridá ľadová voda a etylacetát, okyslí sa 1 M kyselinou soľnou a etylacetátová fáza sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa. Chromatografia na silikagéli poskytne 6,2 g 4-(2-chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyrán-4-karbonitrilu, t. t. 91-93 °C.

## 4-(2-Chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyrán-4-karbaldehyd

Analogickým spôsobom, ako sa opisuje pre 2-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-metylpropiónaldehyd, sa pripraví 4-(2-chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyrán-4-karbaldehyd ako bezfarebný olej, t. v. 145 °C/0,04 hPa.

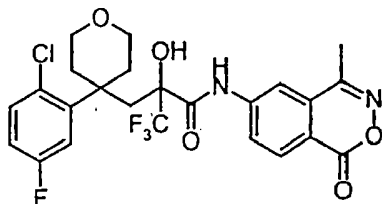
## Kyselina 3-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyrán-4-yl]-2-oxopropiónová

Analogickým spôsobom, ako sa opisuje pre kyselinu 4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyloxovalérovú, sa pripraví kyselina 3-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyrán-4-yl]-2-oxopropiónová, t. t. 158 °C.

## 6-{3-[4-(2-Chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyrán-4-yl]-2-oxopropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón

Analogickým spôsobom, ako sa opisuje pre 6-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-4-metyl-2-oxovaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón, sa pripraví 6-{3-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyrán-4-yl]-2-oxopropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón, t. t. 206-208 °C.

## 6-{3-[4-(2-Chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyrán-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón



Analogicky, ako sa opisuje pre 6-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón, sa získa 6-{3-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyrán-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón, t. t. 224-226 °C.

Delenie enantiomérov z príkladu 28

Zmes enantiomérov z príkladu 28 sa rozdelí pomocou chromatografie na chirálnom nosiči (CHIRALPAK AD<sup>®</sup>, Daicel) v sústave hexán-etanol (9 : 1, obj/obj). Z 300 mg racemátu sa získa:

(-)-6-{3-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón, ako prvá frakcia; 129 mg, t. t. 181-183 °C,  $[\alpha]_D -83,2^\circ$  (c = 0,5, tetrahydrofurán); a

(+)-6-{3-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón ako druhá frakcia; 129 mg; t. t. 181-183 °C.

#### Príklad 29

V teste väzby na glukokortikoidný receptor (GR), pričom sa použijú cytozolové preparáty Sf9-buniek infikované rekombinantnými bakulovírusmi kódujúcimi GR, a 10 nM [<sup>3</sup>H]-dexametazónu ako štandardu (pozri Lefebvre a spol., J. Steroid. Biochem., 33, 557-563 (1989)), sa zlúčeniny všeobecného vzorca I vyznačujú vysokou až veľmi vysokou afinitou ku GR (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9: Test väzby voči GR

| Zlúčenina                | IC <sub>50</sub> [mol/l] |
|--------------------------|--------------------------|
| Príklad 38               | $< 3,0 \times 10^{-10}$  |
| Príklad 16, zlúčenina 26 | $1,6 \times 10^{-8}$     |
| Príklad 16, zlúčenina 33 | $1,1 \times 10^{-9}$     |
| Príklad 3, zlúčenina 9   | $< 3,0 \times 10^{-10}$  |
| Príklad 16, zlúčenina 16 | $6,2 \times 10^{-10}$    |
| Príklad 16, zlúčenina 13 | $< 3,0 \times 10^{-10}$  |
| Dexametazón              | $2,8 \times 10^{-8}$     |
| Prednizolón              | $4,0 \times 10^{-8}$     |

#### Príklad 30

Protizápalová aktivita sa stanoví pomocou inhibície sekrécie cytokínu IL-8 v teste na bunkách. Zlúčeniny všeobecného vzorca I

podľa vynálezu inhibujú sekréciu cytokínu IL-8 vyvolanú lipopolysacharidmi (LPS) v línii ľudských monocytov THP-1. Koncentrácia cytokínov sa stanoví v supernatante pomocou komerčne dostupných súprav ELISA. Pri tom sa zlúčeniny všeobecného vzorca I vyznačujú vysokou až veľmi vysokou aktivitou a inhibičnou účinnosťou (pozri tabuľka 10);

Tabuľka 10: Hodnoty IL-8

| Zlúčeniny                   | Inhibícia sekrécie IL-8<br>IC <sub>50</sub> [mol/l] | Inhibícia sekrécie IL-8<br>Účinnosť [%] |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Príklad 38                  | $8,6 \times 10^{-9}$                                | 56                                      |
| Príklad 16,<br>zlúčenina 26 | $4,3 \times 10^{-9}$                                | 77                                      |
| Príklad 16,<br>zlúčenina 33 | $3,0 \times 10^{-8}$                                | 45                                      |
| Príklad 3,<br>zlúčenina 9   | $6,5 \times 10^{-8}$                                | 51                                      |
| Príklad 16,<br>zlúčenina 16 | $1,0 \times 10^{-8}$                                | 80                                      |
| Príklad 16,<br>zlúčenina 13 | $9,6 \times 10^{-9}$                                | 58                                      |
| Prednizolón                 | $2,4 \times 10^{-8}$                                | 95                                      |

#### Príklad 31

Protizápalový účinok zlúčenín všeobecného vzorca I sa testoval na krotónovom olejom indukovanom zápale v prípade potkanov a myší (J. Exp. Med. 182, 99-108 (1995)). Zvieratám sa aplikoval topicky na uši krotónový olej v etanolickej roztoku. Testované zlúčeniny sa podali systemicky 2 hodiny pred aplikáciou krotónového oleja. Po 16 až 24 hodinách sa zistila hmotnosť ucha ako meradlo zápalového edému. Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa pri tom vyznačovali inhibíciou krotónovým olejom spôsobeného zápalu, ktorá bola porovnateľná so štandardom (prednizolón), a sčasti bola aj silnejšia (pozri tabuľku 11).

Tabuľka 11: Inhibícia tvorby edému

| Zlúčeniny                   | Inhibícia edému [%] | Inhibícia edému [%] |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|
|                             | 3 mg/kg             | 30 mg/kg            |
| Príklad 38                  | 58                  | 101                 |
| Príklad 16,<br>zlúčenina 26 | 11                  | 81                  |
| Príklad 16,<br>zlúčenina 33 | 77                  | 86                  |
| Príklad 3,<br>zlúčenina 9   | 50                  | 92                  |
| Príklad 16,<br>zlúčenina 16 | 54                  | 78                  |
| Príklad 16,<br>zlúčenina 13 | 47                  | 106                 |
| Prednizolón                 | 35                  | 84                  |

## Príklad 32

Ako parameter vedľajších účinkov katabolického metabolizmu indukovaného steroidmi sa určuje aktivita enzýmu tyrozínaminotransferázy (TAT), a to fotometricky, z pečňových homogenátov. Táto aktivita je dobrým meradlom nežiaducich metabolických účinkov glukokortikoidov. Pri meraní indukcie TAT sa pokusné zvieratá usmrtia 8 hodín po podaní testovaných látok, odoberie sa pečeň a v homogenáte sa stanoví aktivita TAT. V tomto teste zlúčeniny všeobecného vzorca I v dávkach, v ktorých sú protizápalovo účinné, neindukujú vôbec alebo len v menšej miere, tyrozínaminotransferázu, v porovnaní so steroidmi (pozri tabuľku 12).

Tabuľka 12: Indukcia aktivity tyrozínaminotransferázy

| Zlúčeniny                   | Indukční faktor* pre TAT<br>3 mg/kg | Indukční faktor pre TAT<br>30 mg/kg |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Príklad 38                  | 1,2                                 | 6,0                                 |
| Príklad 16,<br>zlúčenina 26 | 1,4                                 | 3,7                                 |
| Príklad 16,<br>zlúčenina 16 | 1,3                                 | 2,0                                 |
| Prednizolón                 | 2,6                                 | 8,0                                 |

\* Indukční faktor predstavuje zodpovedajúce n-násobné zvýšenie enzýmovej aktivity tyrozínaminotransferázy v prípade ošetrovaných zvierat v porovnaní so zvieratami neošetrovanými.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

## 1. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I

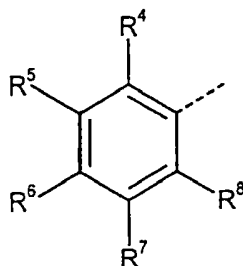


kde

$R^1$  a  $R^2$  sú rovnaké alebo rôzne, a sú atóm vodíka,  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina, alebo spoločne s atómom uhlíka v reťazci tvoria kruh obsahujúci celkovo 3 až 7 členov,

$R^3$  je nerozvetvená alebo rozvetvená  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina alebo nerozvetvená alebo rozvetvená, čiastočne alebo úplne fluórovaná  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina,

A je skupina



(prerušovaná čiara znamená miesto pripojenia), kde

$R^4$  až  $R^8$  sú rovnaké alebo rozdielne, a sú atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupina, nitroskupina, skupina  $COOR^9$ ,

pričom  $R^9$  je atóm vodíka, nerozvetvená alebo rozvetvená  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina alebo benzylová skupina,

skupina  $CONR^{10}$ ,

pričom  $R^{10}$  je atóm vodíka alebo nerozvetvená alebo rozvetvená  $C_1$ - $C_5$ -alkylová skupina,

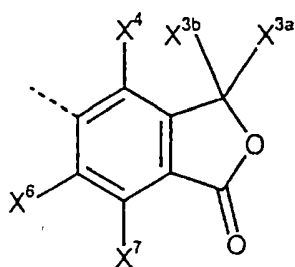
skupina  $\text{NHR}^{11}$ ,

pričom  $\text{R}^{11}$  môže byť atóm vodíka, nerozvetvená alebo rozvetvená  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylová skupina, nerozvetvená alebo rozvetvená čiastočne alebo úplne fluórovaná  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylová skupina,  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -acylová skupina,  $-\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_5\text{)alkylová}$  skupina, alebo prípadne atómom halogénu alebo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylovou skupinou substituovaná  $-\text{SO}_2$ -fenylová skupina,

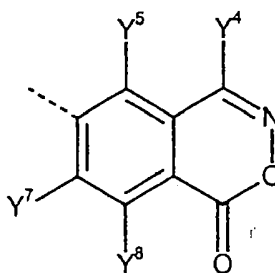
nerozvetvená alebo rozvetvená  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylová skupina, nerozvetvená alebo rozvetvená  $\text{C}_2\text{-C}_5$ -alkenylová skupina, nerozvetvená alebo rozvetvená  $\text{C}_2\text{-C}_5$ -alkinylová skupina, nerozvetvená alebo rozvetvená čiastočne alebo úplne atómami fluóru substituovaná  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkylová skupina,  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -acylová skupina, arylová skupina alebo heteroarylová skupina, alebo

$\text{R}^4$  a  $\text{R}^5$  spoločne s oboma atómami uhlíka kruhu A tvoria nasýtený alebo nenasýtený karbocyklický kruh obsahujúci celkovo 5 až 7 členov,

Ar je cyklický systém zvolený z množiny všeobecných čiastkových vzorcov 1 alebo 2



1



2

kde

substituenty  $\text{X}^{3a}$ ,  $\text{X}^{3b}$ ,  $\text{X}^4$ ,  $\text{X}^6$ ,  $\text{X}^7$  (v čiastkovom vzorci 1) a  $\text{Y}^4$ ,  $\text{Y}^5$ ,  $\text{Y}^7$ ,  $\text{Y}^8$  (v čiastkovom vzorci 2)

sú rovnaké alebo rôzne a sú atóm vodíka, nerozvetvená alebo

rozvetvená C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkylová skupina alebo nerozvetvená alebo rozvetvená čiastočne alebo úplne fluórovaná C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkylová skupina,

substituenty X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> (v čiastkovom vzorci 1) a Y<sup>5</sup>, Y<sup>7</sup>, Y<sup>8</sup> (v čiastkovom vzorci 2)

sú okrem toho rovnaké alebo rôzne, a sú atóm vodíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkoxylová skupina alebo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkanoyloxylová skupina,

práve tak ako ich racemátov alebo oddelene existujúcich stereoizomérov a prípadne ich fyziologicky prijateľných solí, na prípravu liečebného prostriedku na terapiu zápalov.

2. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1:

6-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

5-[4-(5-fluór-2-metylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]ftalid,

6-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

5-[4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]ftalid,

6-[4-(5-fluór-2-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

5-[4-(3-fluór-4-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]ftalid,

6-[4-(3-fluór-4-nitrofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-bróm-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-

valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(5-fluór-2-vinylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(5-fluór-2-vinylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(5-fluór-2-vinylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(4-trifluórmetylfenyl)-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(4-trifluórmetylfenyl)-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(4-trifluórmetylfenyl)-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-bróm-3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-bróm-3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-bróm-3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-kyano-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-etenyl-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-etyl-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(5-fluór-2-fenylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-{5-fluór-2-(furan-2'-yl)fenyl}-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-bróm-3,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(1-naftyl)-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(1-naftyl)valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-4-(1-naftyl)valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-chlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]-amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-chlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-chlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-

valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-chlór-3-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-chlór-3-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-  
metylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-chlór-3-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-  
metylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-chlór-4-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-chlór-4-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-  
metylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-chlór-4-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-  
metylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-chlór-6-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-chlór-6-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-  
metylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-chlór-6-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-  
metylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,3-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,3-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,3-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,4-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,4-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,4-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,5-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,5-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,5-dichlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(4-bróm-2-chlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(4-bróm-2-chlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(4-bróm-2-chlórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-chlór-3-metoxifyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-chlór-3-metoxifyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-chlór-3-metoxifyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-chlór-3-hydroxyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-chlór-3-hydroxyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-chlór-3-hydroxyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-

metylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl-  
amino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
hexanoylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
hexanoylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-  
valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,5-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,6-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,6-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,6-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,3,5-trifluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,3,5-trifluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,3,5-trifluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,3,4-trifluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,3,4-trifluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,3,4-trifluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(3-chlór-2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(3-chlór-2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(3-chlór-2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(4-chlór-2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-

valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(4-chlór-2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(4-chlór-2-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-fluór-3-metoxifyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-fluór-3-metoxifyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-fluór-3-metoxifyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-brómfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-brómfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-brómfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-trifluórmetylphenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-trifluórmetylphenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-trifluórmetylphenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(4-fluór-2-trifluórmetylphenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(4-fluór-2-trifluórmetylphenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(4-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(5-chlór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(5-chlór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(5-chlór-2-trifluórmetylfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklopentyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-

propionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklopentyl}-2-hydroxy-2-trifluór-metylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-chlórfenyl)cyklopentyl}-2-hydroxy-2-trifluór-metylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-chlór-4-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluór-metylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-chlór-4-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-chlór-4-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-chlór-4-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluór-metylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-chlór-4-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-chlór-4-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-chlór-5-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluór-metylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-chlór-5-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-chlór-5-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-chlór-5-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluór-metylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-chlór-5-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-chlór-5-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2,4-dichlórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2,4-dichlórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2,4-dichlórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2,4-dichlórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2,4-dichlórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2,4-dichlórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklohexyl}-2-hydroxy-2-trifluór-

metylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklohexyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-trifluórmetylfenyl)cyklohexyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(5-fluór-2-trifluórmetylfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionyl]amino-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklopentyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklopentyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklopentyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklohexyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklohexyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-fluórfenyl)cyklohexyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2,3-difluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2,3-difluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2,3-difluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2,3-difluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2,3-difluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2,3-difluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluór-

metylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2,5-difluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluór-  
metylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2,5-difluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluór-  
metylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2,5-difluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluór-  
metylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2,3,5-trifluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluór-  
metylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2,3,5-trifluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-  
-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2,3,5-trifluórfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-  
-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2,3,5-trifluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-trifluór-  
metylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2,3,5-trifluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-  
-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2,3,5-trifluórfenyl)cyklobutyl}-2-hydroxy-2-  
-trifluórmetylpropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[3-{1-(2-brómfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-  
propionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[3-{1-(2-brómfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-  
propionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[3-{1-(2-brómfenyl)cyklopropyl}-2-hydroxy-2-trifluórmetyl-  
propionylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[2-hydroxy-4-metyl-4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-2-trifluórmetyl-  
valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[2-hydroxy-4-metyl-4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[2-hydroxy-4-metyl-4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

5-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]ftalid,

(-)-5-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]ftalid,

(+)-5-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]ftalid,

6-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetyl-valeroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-amino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-acetylamino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-acetylamino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-acetylamino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

5-[4-(2-acetylamino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]ftalid,

(-)-5-[4-(2-acetylamino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalid,

(+)-5-[4-(2-acetylamino-5-fluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-

-trifluórmetylvaleroylamino]ftalid,

5-[4-(5-fluór-2-mesylaminofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluór-metylvaleroylamino]ftalid,

(-)-5-[4-(5-fluór-2-mesylaminofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalid,

(+)-5-[4-(5-fluór-2-mesylaminofenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]ftalid,

6-[4-(2-bróm-3-metoxifenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-bróm-3-metoxifenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-bróm-3-metoxifenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2-bróm-3-hydroxyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2-bróm-3-hydroxyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2-bróm-3-hydroxyfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylvaleroylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylkaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylkaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,3-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-2-trifluórmetylkaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-[4-(2,6-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-4-trifluórmetylkaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-[4-(2,6-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-4-trifluórmetyl-kaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(+)-6-[4-(2,6-difluórfenyl)-2-hydroxy-4-metyl-4-trifluórmetyl-kaproylamino]-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

6-{3-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón,

(-)-6-{3-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón, a

(+)-6-{3-[4-(2-chlór-5-fluórfenyl)tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluórmetylpropionylamino}-4-metyl-2,3-benzoxazin-1-ón.

3. 2,3-Benzoxazin-1-óny podľa nároku 2.

4. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 2 na prípravu liečiv.

5. Použitie zlúčenín podľa nároku 2 na prípravu liečiv na terapiu zápalov.

6. Farmaceutické preparáty, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú spoň jednu zlúčeninu podľa nároku 2 a farmaceutický prijateľný nosič.

7. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na prípravu liečiv na terapiu aspoň jedného z ochorení, ktoré sú väčšinou spojené so zápalovými, alergickými a/alebo proliferatívnymi procesmi:

(i) pľúcne ochorenia,

- (ii) reumatické ochorenia/autoimunitné ochorenia/ochorenia kĺbov,
- (iii) alergie,
- (iv) cievne ochorenia, (vaskulitídy),
- (v) dermatologické ochorenia,
- (vi) ochorenia obličiek,
- (vii) choroby pečene,
- (viii) gastrointestinálne ochorenia,
- (ix) proktologické ochorenia,
- (x) očné ochorenia,
- (xi) choroby otorinolaryngálnej oblasti,
- (xii) neurologické ochorenia,
- (xiii) choroby krvi,
- (xiv) nádorové ochorenia,
- (xv) endokrinné ochorenia,
- (xvi) transplantácie,
- (xvii) ťažké šokové stavy,
- (xviii) substitučná terapia pri nedostatočnosti nadobličiek,
- (xix) zvracanie,
- (xx) bolesti zápalového pôvodu (napríklad lumbago).

8. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 a 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že  $\alpha$ -ketokarboxylová kyselina všeobecného vzorca II



kde A, R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> majú rovnaký význam ako vo všeobecnom vzorci I,

sa buď

prípadne esterifikuje a podrobí sa reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde R<sup>3</sup> má význam definovaný vo všeobecnom vzorci I a R<sup>12</sup> znamená C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkylovú skupinu,

v prítomnosti katalyzátora, ako napríklad fluoridových solí alebo bázických zlúčenín, ako sú alkalické uhličitany,

alebo s alkylovou zlúčeninou, napríklad s Grignardovým činidlom alebo alkyllítom,

pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca IV



prípadný ester sa znovu rozštiepi, a potom sa nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca V



kde R<sup>13</sup> je atóm vodíka alebo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-acylová skupina a Ar má význam uvedený vo všeobecnom vzorci I,

a potom sa zvyšok R<sup>13</sup> odštiepi,

alebo

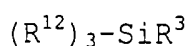
sa priamo podrobí reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca V



(V),

kde  $\text{R}^{13}$  je atóm vodíka alebo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -acylová skupina a Ar má význam uvedený vo všeobecnom vzorci I,

prípadne po aktivácii karboxylovej skupiny, napríklad prevedením na chlorid kyseliny, a potom sa v ľubovoľnom poradí odštiepi zvyšok  $\text{R}^{13}$  a uskutoční sa reakcia so zlúčeninou všeobecného vzorca III



(III),

kde  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^{12}$  sú už definované,

v prítomnosti katalyzátora, ako napríklad fluoridových solí alebo bázických zlúčenín, ako sú alkalické uhličitany,

alebo s organokovovou zlúčeninou, napríklad Grignardovým činidlom alebo alkyllítom.