



(12) PATENT

(19) NO

(11) 325076

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 225/22 (2006.01)

C07D 285/10 (2006.01)

C07C 235/84 (2006.01)

C07D 307/88 (2006.01)

C07C 255/57 (2006.01)

C07D 311/76 (2006.01)

C07D 237/32 (2006.01)

C07D 333/72 (2006.01)

C07D 249/18 (2006.01)

C07D 265/02 (2006.01)

C07D 271/08 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19995845	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.06.02 PCT/EP98/03242
(22)	Inng.dag	1999.11.29	(85)	Videreføringsdag	1999.11.29
(24)	Løpedag	1998.06.02	(30)	Prioritet	1997.05.30, DE, 19723722
(41)	Alm.tilgj	2000.01.27			
(45)	Meddelt	2008.01.28			

(73)	Innehaver	Schering AG, Müllerstrasse 178, 13353 BERLIN, DE
(72)	Oppfinner	Karl-Heinrich Fritzemeier, Rabenstrasse 5 A, 13505 BERLIN, DE Klaus Schöllkopf, Schramberger Strasse 34, 13467 BERLIN, DE Peter Strehlke, Droysenstrasse 10 A, D-10629 Berlin, DE Rolf Krattenmacher, Berlin, DE Nikolaus Heinrich, Sponholzstrasse 8, 12159 BERLIN, DE Manfred Lehmann, Lutherstrasse 13, 12305 BERLIN, DE Hans-Peter Muhn, Markgrafenstr. 61, 13465 BERLIN, DE
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO

(54)	Benevnelse	Ikke-steroider, (hetero) syklisk-substituerte acylanilider med blandet gestagen og androgen virkning, fremstilling av disse, farmasøytiske preparater som omfatter dem og anvendelse av dem i fremstilling av farmasøytiske preparater
------	------------	---

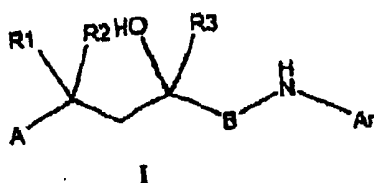
(56)	Anførte publikasjoner	EP 253500 A, EP 253503A
(57)	Sammendrag	

Ikke-steroider gestagener med generell formel (I), hvor R^1 og R^2 er like eller forskjellige og betegner et hydrogenatom, en C_1 - C_5 -alkylgruppe eller et halogenatom, eller betegner sammen med C-atomet i kjeden en ring med 3-7 enheter; R^3 betegner en C_1 - C_5 -alkylgruppe eller en delvis eller fullstendig fluorett C_1 - C_5 -alkylgruppe; A betegner en eventuelt substituert mono eller bisyklisk, aromatisk ring, en estergruppe $COOR^4$ en alkenylgruppe $CR^5=CR^6$ R^7 en alkynylgruppe $C\equiv CR^5$ eller en delvis eller fullstendig fluorett C_1 - C_5 -alkylgruppe; B betegner en karbonylgruppe eller en CH_2 -gruppe; og Ar er et ringsystem utvalgt fra gruppen med generelle delformler (2-11). Når B betegner en CH_2 -gruppe i den generelle formel (I), betegner Ar dessuten et fenylradikal med generell delformel (12). De nye forbindelser oppviser en meget sterk affinitet for gestagenreseptoren. De kan anvendes alene eller i kombinasjon med østrogen i prevensjonspreparater. De kan også anvendes ved behandling av endometriose. De kan anvendes med østrogen i preparater for behandling av gynekologiske forstyrrelser. De kan også anvendes for å behandle premenstruelle plager og ved substitusjonsterapi. Deres androgene aktivitet muliggjør at de kan anvendes for fertilitetskontroll hos menn, HRT hos menn og for å behandle andrologiske syndromer.

Foreliggende oppfinnelse angår ikke-steroide forbindelser som oppviser en høy gestagenaktivitet.

Blant et stort antall steroidforbindelser med gestagen virkning er det også kjent gestagener som ikke er steroide (f.eks. fra EP 0 253 500 B1 og WO 94/01412, jf. J. Med. Chem., 38 (1995), 4878).

Foreliggende oppfinnelse beskriver forbindelser med generell formel I



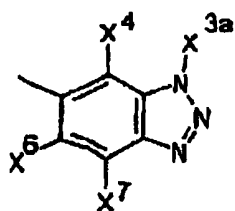
hvor

R^1 og R^2 er like eller forskjellige og betegner et hydrogenatom, en C_1 - C_5 -alkylgruppe eller et halogenatom, og betegner dessuten sammen med C-atomet i kjeden en ring med til sammen 3-7 ledd,

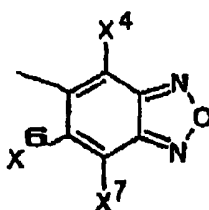
R^3 betegner en C_1 - C_5 -alkylgruppe eller en delvis eller fullstendig fluorert C_1 - C_5 -alkylgruppe,

A betegner en mono- eller bisyklisk, aromatisk ring som eventuelt er substituert med én eller flere rester utvalgt fra halogenatomer, C_1 - C_5 -alkylgrupper, C_2 - C_5 -alkenylgrupper, $CR^5=CR^6R^7$, der R^5 , R^6 og R^7 er like eller forskjellige og betegner uavhengig av hverandre hydrogenatomer eller C_1 - C_5 -alkylgrupper, hydroksylgrupper, hydroksylgrupper som bærer en C_1 - C_{10} -acylgruppe, en C_3 - C_{10} -karbalkoksyalkylgruppe, en C_2 - C_5 -cyanalkylgruppe, en usubstituert eller substituert C_3 - C_{10} -allylgruppe, en usubstituert eller substituert C_3 - C_{10} -propargylgruppe, en C_2 - C_5 -alkoksyalkylgruppe, eller en C_1 - C_5 -alkylgruppe som er delvis eller fullstendig substituert med fluoratomer, eller som er valgt fra cyano- eller nitrogruppen, C_1 - C_5 -alkoksygrupper, C_1 - C_5 -alkyltiogruupper, mono- eller disub-

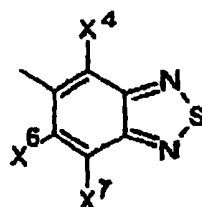
B stituerede C_1 - C_{10} -aminogrupper eller delvis eller
 fullstendig fluorerte C_1 - C_5 -alkylgrupper,
 Ar betegner en karbonyl- eller en CH_2 -gruppe, og
 5 betegner et ringsystem utvalgt fra gruppen med de
 generelle delformler 2-11,



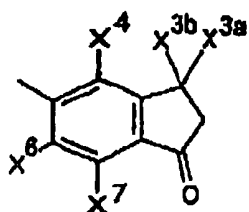
2



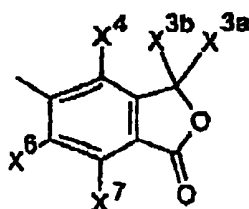
3



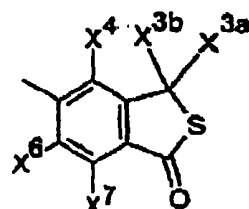
4



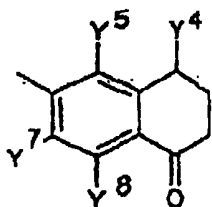
5



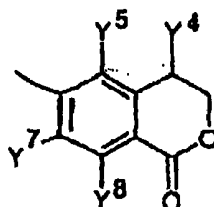
6



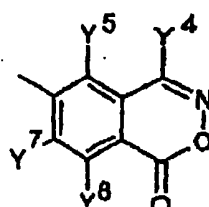
7



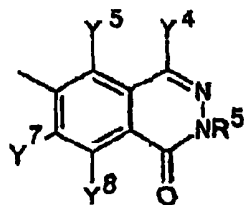
8



9



10



11

hvor

10 restene X^{3a} , X^4 , X^6 , X^7 (i delformel 2), X^4 , X^6 , X^7 (i delformlene 3 og 4), X^{3a} , X^{3b} , X^4 , X^6 , X^7 (i delformlene 5, 6 og 7) eller Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (i delformlene 8, 9, 10 og 11) er like eller forskjellige og er utvalgt fra hydrogenatomer, C_1 - C_5 -alkylgrupper som kan inneholde ytterligere en hydroksylgruppe som eventuelt
15 er foretret med en C_1 - C_5 -alkylgruppe eller forestret med en C_1 - C_5 -alkanoylgruppe, delvis eller fullstendig fluorerte C_1 - C_5 -alkylgrupper, C_2 - C_5 -alkenylgrupper, $CR^5=CR^6R^7$, der R^5 , R^6 og R^7 har de ovenfor angitte betydninger, alkynylgrupper $C\equiv CR^5$, der R^5 har den ovenfor angitte betydning, restene X^{3a} og X^{3b} kan
20 dessuten sammen med C-atomet i det benzokondenserte ringsystem 5, 6 eller 7 danne en ring med til sammen 3-7 ledd, så vel som at dessuten restene X^4 , X^6 , X^7 (i delformlene 2, 3, 4, 5, 6 og 7) eller Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (i delformlene 8, 9, 10 og 11) er utvalgt fra halogenatomer, hydroksylgrupper, C_1 - C_5 -alkoksygrupper eller C_1 - C_5 -alkanoylgrupper, og dessuten, i tilfellet
25 der B betegner en CH_2 -gruppe, de fysiologisk tolererte saltene av forbindelsene med generell formel I med syrer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse skiller seg fra de kjente ikke-steroide forbindelser med gestagen
30 virkning gjennom substitusjonsmønsteret på den høyrestående arylrest i formel I. Ved de foreliggende forbindelser er Ar et benzokondensert, bisyklisk ringsystem, mens i de nærliggende forbindelser ifølge EP 0 253 500 B1 utgjør strukturen på dette sted en enkelt-, dobbelt- eller trippelsubstituert fenylrest.

35 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen med generell formel I kan gjennom de foreliggende asymmetrisentrene foreligge som forskjellige stereoisomerer. Både racematene og de atskilte

foreliggende stereoisomerer er omfattet av foreliggende oppfinnelse.

Substituentene definert som grupper i forbindelsene med generell formel I kan ha de etterfølgende betydninger.

5 Ved C₁-C₅-alkylgrupper kan det gjennomgående handle om en metyl-, etyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-, iso-, tert.-butyl- eller en n-pentyl-, 2,2-dimetylpropyl- eller 3-metylbutylgruppe. En metyl- eller etylgruppe er foretrukket.

Halogenatomet kan være fluor, klor, brom eller jod.

10 Fluor, klor eller brom er foretrukket.

Når R¹ og R² sammen med C-atomet i kjeden danner en 3-7-leddet ring, så er denne f.eks. en syklopropyl-, -butyl-, -pentyl- eller -heksylring. En syklopropylring er foretrukket.

Som en delvis eller fullstendig fluoreert C₁-C₅-alkylgruppe kan det anvendes de ovenfor angitte perfluoreerte alkylgrupper, og av disse er fremfor alt en trifluormetyl- eller pentafluoretylgruppe, så vel som delvis fluoreerte alkylgrupper, f.eks. 5,5,5,4,4-pentafluorpentyl- eller 5,5,5,4,4,3,3-heptafluorpentylgruppe, foretrukket.

20 C₂-C₅-alkenylgruppen kan f.eks. være en vinyl-, allyl- eller 2,3-dimetyl-2-propenylgruppe; når aromaten A er substituert med en alkenylgruppe, er dette fortrinnsvis en vinylgruppe.

C₂-C₅-karbalkoksyalkylgruppen kan f.eks. være en 25 karboksymetyl-, tert.-butoksymetyl- eller etoksymetylgruppe; de to førstnevnte er foretrukket.

C₂-C₅-cyanalkylgruppen er f.eks. cyanmetyl samt 1- og 2-cyanetyl; cyanmetyl er foretrukket.

C₃-C₁₀-allylgruppen er fortrinnsvis en usubstituert 30 allylgruppe; som en substituert allylgruppe kan f.eks. nevnes 1-metylallyl, 1,1-dimetylallyl, 2-metylallyl, 3-metylallyl, 2,3-dimetylallyl, 3,3-dimetylallyl, cinnamyl og 3-sykloheksylallyl.

En usubstituert propargyl-, metylpropargyl-, 3- 35 metylpropargyl-, 3-fenylpropargyl- eller 3-sykloheksylpropargylgruppe er eksempler på en C₃-C₁₀-propargylgruppe; en usubstituert propargylgruppe er foretrukket.

C₂-C₅-alkoksyalkyl kan f.eks. være metoksymetyl, etoksymetyl eller 2-metoksyetyl.

C₁-C₅-alkoksygruppen er utvalgt fra en metoksy-, etoksy-, n-propoksy-, isopropoksy-, n-, iso-, tert.-butoksy- eller n-pentoksy-, 2,2-dimetylpropoksy- eller 3-metylbutoksy- gruppe. En metoksy- eller etoksygruppe er foretrukket.

C₁-C₅-perfluoralkoksygrupper er de tilsvarende perfluorerte rester av de ovennevnte C₁-C₅-alkoksygrupper.

Den mono- eller bisykliske, aromatiske ring A, som kan være substituert, er en karbocyklisk eller heterocyklisk arylrest.

I det første tilfellet handler det f.eks. om en fenyl- eller naftylrest, fortrinnsvis en fenylrest.

Som heterocyklisk rest kan det f.eks. anvendes en monocyklisk, heterocyklisk rest, f.eks. en tienyl-, furyl-, pyranyl-, pyrrolyl-, imidazolyl-, pyrazolyl-, pyridyl-, pyrazinyl-, pyrimidinyl-, pyridazinyl-, tiazolyl-, oksazolyl-, furazanyl-, pyrrolinyl-, imidazolinyl-, pyrazolinyl-, tiazolinyl-, triazolyl-, tetrazolylrest, og også alle mulige isomerer med hensyn til heteroatomenes posisjoner. En tienylrest er foretrukket som heteroarylrest A.

For R⁴ som en C₁-C₅-alkylgruppe i estergruppen COOR⁴ foretrekkes en metyl-, etyl-, n- eller isopropylgruppe.

Som C₁-C₅-alkylgruppe for foretring av hydroksygrupper kommer de nevnte alkylgrupper på tale, først og fremst en metyl- eller etylgruppe.

Som C₁-C₅-alkanoylgruppe for forestring av hydroksygrupper kommer en formyl-, acetyl-, propionyl-, butyryl-, isobutyryl-, valeryl- eller isovaleryl- eller pivaloylgruppe i betraktning, fortrinnsvis en acetylgruppe.

Som C₁-C₁₀-acylgruppe for forestring av hydroksygrupper kan det f.eks. anvendes de ovennevnte alkanoylgrupper, fortrinnsvis en acetylgruppe, eller en benzoyl-, toluoyl-, fenylacetyl-, akryloyl-, cinnamoyl- eller sykloheksylkarbonylgruppe.

Når X^{3a} og X^{3b} sammen med C-atomet i det benzokondenserte ringsystem danner en 3-7-leddet ring, så er denne for-

trinnsvis en syklopropyl-, -butyl-, -pentyl- eller -heksyl-ring. En syklopropylring er foretrukket.

Som C₁-C₅-alkanoyloksygruppe for X⁴, X⁶, X⁷, Y⁴, Y⁵, Y⁷ eller Y⁸ kommer en formyloksy-, acetoksy-, propionyloksy-,
 5 butyryloksy-, isobutyryloksy-, valeryloksy- eller isovaleryl-
 oksygruppe i betraktning, fortrinnsvis en acetoksygruppe.

C₁-C₅-alkyl i C₁-C₅-alkyltio-, C₁-C₅-alkylsulfinyl- eller C₁-C₅-alkylsulfonylgruppen kan være de ovennevnte C₁-C₅-alkylgrupper.

10 Når forbindelsene med generell formel I (B = -CH₂-) foreligger som salter, kan disse fortrinnsvis være i form av hydroklorid, sulfat, nitrat, tartrat eller benzoat.

Når forbindelsene ifølge oppfinnelsen foreligger som racemiske blandinger, kan de atskilles i rene, optisk aktive
 15 former ved anvendelse av vanlige racematseparasjonsmetoder. De racemiske blandinger kan f.eks. separeres i de rene isomerer ved kromatografi på et bæreremateriale som i seg selv er optisk aktivt ("CHIRALPAK AD"). Det er også mulig å forestre de frie hydroksygrupper i en racemisk forbindelse med generell formel
 20 I med en optisk aktiv syre, og separere de dannede diastereo-isomere estere ved fraksjonert krystallisering eller kromatografisk å forsåpe de separerte estere til de optisk rene isomerer. Som optisk aktiv syre kan det f.eks. anvendes mandelsyre, kamfersulfonsyre eller vinsyre.

25 Foretrukket ifølge foreliggende oppfinnelse er slike forbindelser med generell formel I hvor:

R¹ og R² er like eller forskjellige og betegner et hydrogen-atom, en metyl- eller etylgruppe, og danner dessuten sammen med C-atomet i kjeden en syklopropylring,
 30 og/eller

R³ betegner en C₁-C₅-perfluoralkylgruppe, og/eller

A betegner en benzen-, naftalen- eller tiofenring som eventuelt er substituert med én eller flere rester
 35 utvalgt fra fluoratomer, kloratomer, bromatomer, metylgrupper, etylgrupper, (CH₂)_n-gruppe (n = 3, 4, 5), som sammen med to sidestående C-atomer i den aromatiske gruppe A danner en ring med n + 2 ledd, og

som kan være umettet, vinylgrupper, hydroksygrupper, metoksygrupper, etoksygrupper, og/eller

X^{3a} betegner enten et hydrogenatom eller en C_1-C_5 -alkylgruppe, eller

5 X^{3a} og X^{3b} er like eller forskjellige og betegner et hydrogenatom eller en C_1-C_5 -alkylgruppe, og/eller

X^4 , X^6 og X^7 er like eller forskjellige og betegner uavhengig av hverandre et hydrogenatom eller et halogenatom, og/eller

10 Y^4 betegner en C_1-C_5 -alkylgruppe eller en C_1-C_5 -perfluoralkylgruppe, og/eller

Y^5 , Y^7 og Y^8 er like eller forskjellige og betegner uavhengig av hverandre et hydrogenatom eller et halogenatom, og de andre substituenten har betydningene angitt for formel

15 I.

Dessuten er det foretrukket slike forbindelser med generell formel I hvor Ar betegner et ringsystem med delformel 6, 7, 10 eller 11.

Forbindelsene oppført nedenfor er spesielt foretrukket ved foreliggende oppfinnelse:

4-brom-5-(2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino)-ftalid,

6-brom-5-(2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino)-ftalid,

25 5-(2-hydroksy-4-metyl-2-pentafluoretyl-4-fenylvaleroylamino)-ftalid,

5-[2-hydroksy-4-(3-metoksyfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid,

30 5-[2-hydroksy-4-(4-metoksyfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid,

5-[2-hydroksy-4-(2-hydroksyfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid,

5-[4-(2-fluorfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid,

35 5-[4-(4-fluorfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid,

5-[4-(4-klorfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid,

5- [4- (4-bromfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluor-
metylvaleroylamino] -ftalid,

5- [2-hydroksy-4-metyl-4- (4-tolyl) -2-trifluormetyl-
valeroylamino] -ftalid,

5- [2-hydroksy-4-metyl-4- (3-tolyl) -2-trifluormetyl-
valeroylamino] -ftalid,

5- [4- (4-cyanfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluor-
metylvaleroylamino] -ftalid,

5- [4- (3,4-dimetylfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-tri-
10 fluormetylvaleroylamino] -ftalid,

5- [4- (3,5-dimetylfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-tri-
fluormetylvaleroylamino] -ftalid,

5- [2-hydroksy-4- (2-metoksy-5-metylfenyl) -4-metyl-2-
trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

15 5- [4- (5-klor-2-hydroksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-
trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

5- [4- (5-fluor-2-hydroksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-
trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

5- [2-hydroksy-4- (2-hydroksy-5-metylfenyl) -4-metyl-2-
20 trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

5- [4- (5-fluor-2-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-
trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

5- [4- (2-fluor-4-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-
trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

25 5- [4- (3-fluor-4-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-
trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

5- (2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetyl-valeroylamino) -
ftalid,

5- [2-hydroksy-4- (2-metoksyfenyl) -4-metyl-2-trifluor-
30 metylvaleroylamino] -ftalid,

5- [4- (5-klor-2-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-
trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

5- (2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylpentylamino) -
ftalid,

35 5- (2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylpentyl-
amino) -ftalid,

5- [4- (4-fluorfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluor-
metylpentylamino] -ftalid,

5- [4- (5-fluor-2-hydroksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentylamino] -ftalid,

6-acetyl-5- (2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino) -ftalid,

5 5- [4- (3-fluor-4-hydroksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

5- [4- (3-fluorfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

10 6- (3-hydroksy-3-metyl-1-butynyl) -5- (2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino) -ftalid,

6- (2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino) -4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on,

6- (2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetyl) -2,3-benzoksazin-1-on,

15 4-etyl-6- (2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylpentylamino) -2,3-benzoksazin-1-on,

4-etyl-6- [2-hydroksy-4- (2-metoksyfenyl) -4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -2,3-benzoksazin-1-on,

20 6- [2-hydroksy-4- (2-metoksyfenyl) -4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on,

4-etyl-6- [2-hydroksy-4-metyl-4- (4-metylfenyl) -2-trifluormetylvaleroylamino] -2,3-benzoksazin-1-on,

6- [4- (4-bromfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -4-etyl-2,3-benzoksazin-1-on,

25 4-etyl-6- [4- (5-fluor-2-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -2,3-benzoksazin-1-on,

6- [4- (5-fluor-2-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on,

30 1- (4-nitro-3-trifluormetylanilino) -4-fenyl-2-trifluormetyl-2-pentanol,

1- (4-nitro-3-trifluormetylanilino) -4-fenyl-2-trifluormetyl-2-pentanol,

5- (2-hydroksy-4,4-dimetyl-2-trifluormetyl-5-heksenoylamino) -ftalid,

35 5- [2-hydroksy-3- (1-fenylsyklopropyl) -2-trifluormetylpropionylamino] -ftalid,

5- [2-hydroksy-3- (1-fenylsyklobutyl) -2-trifluormetylpropionylamino] -ftalid,

5- [2-hydroksy-3- (1-fenylsykloheksyl) -2-trifluor-metylpropionylamino] -ftalid,

6- (2-hydroksy-2,4-dimetyl-4-fenylvaleroylamino) -4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on,

5 5- [4- (3-klor-4-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -ftalid.

Forbindelsene oppført i tabellene 7-15 er dessuten foretrukket.

10 Alle de oppførte forbindelser er spesielt foretrukket i form av de optiske antipoder eller de separerte diastereomerer.

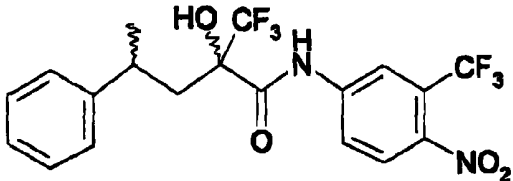
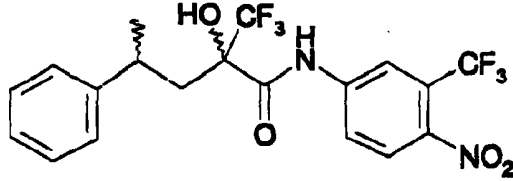
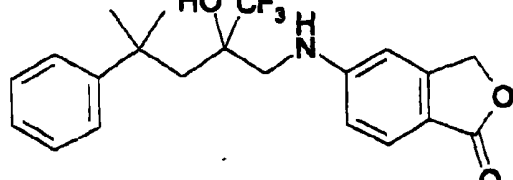
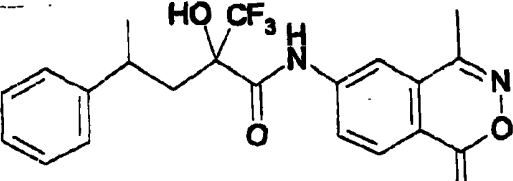
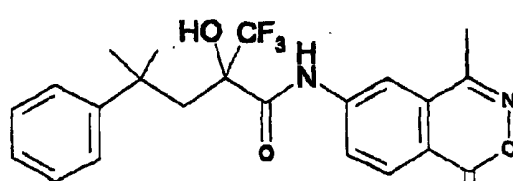
I en gestagenreseptorbindingstest på gestagen virkning under anvendelse av cytosol fra kaninuterushomogenat og av ^3H -progesteron som standardsubstans viser de nye forbindelser en sterk til meget sterk affinitet for gestagenreseptoren (se tabell 1).

20 I tillegg til deres gestagene aktivitet, som alt etter hvilken forbindelse med generell formel I i betraktning er forskjellig sterkt utpreget, utmerker de nye forbindelser seg også ved en mer eller mindre sterkt utpreget affinitet til androgenreseptoren. Androgenreseptorbindingstesten på androgen virkning ble utført under anvendelse av cytosol fra rotteprostatahomogenat og ^3H -metyltrienolon som referansesubstans.

25 De nye forbindelser fremstår også i forhold til de gestagene forbindelser fra EP 0 253 500 B1 som forbindelser med en helt ny blandingsprofil som er sammensatt av gestagen og androgen virkning.

30 For forbindelsene ifølge oppfinnelsen med generell formel I påtreffes således alle de tre påfølgende mulige tilfeller, som ved hjelp av de kompetitive faktorer på progesteronreseptoren (KF_{prog}) og androgenreseptoren (KF_{andro}) klassifiseres som følger innen rammen for foreliggende oppfinnelse:

Tabell 1

Eks. nr.	Struktur	Kompetitiv faktor (referansestoff ³ H-progesteron)
(*) (Smp. 141- 142 °C)		17
(*) (Smp. 161 °C)		2,0
65		0,17
104		0,1
106		0,55

(*) EP 0 253 500 B1, eksempel 2

- 1) forbindelser med sterkere gestagen og mindre
5 utpreget androgen virkning ($KF_{\text{prog}} < 1$ og $KF_{\text{Andro}} > 5$);
- 2) forbindelser med sterkere androgen og mindre
utpreget gestagen virkning ($KF_{\text{Andro}} < 5$ og $KF_{\text{prog}} > 1$);
- 3) forbindelser med utpreget gestagen og utpreget
10 androgen virkning ($KF_{\text{prog}} < 1$ og $KF_{\text{Andro}} < 5$).

Alt etter deres klassifisering etter 1), 2) eller 3) kan de nye forbindelser ifølge oppfinnelsen anvendes for forskjellige medisinske eller farmasøytiske formål.

15 Ved forbindelsene klassifisert under 1) med sterkere gestagen og mindre utpreget androgen virkning handler det om meget aktive gestagener, slik som de allerede tallrike kjente gestagene forbindelser for opprettholdelse av svangerskap, egnet for parenteral og oral applisering.

20 I kombinasjon med et østrogen er det tilgjengelig kombinasjonspreparater som kan anvendes for prevensjon og for behandling av klimakteriske plager.

På grunn av deres høye gestagene aktivitet kan de nye forbindelser med generell formel I klassifisert under 1)
25 f.eks. anvendes alene eller i kombinasjon med østrogener i preparater for prevensjon. Alle andre hittil kjente anvendelsesmuligheter for gestagener er imidlertid også åpne for disse nye forbindelser (se f.eks. "Kontrazeption mit Hormonen", Hans-Dieter Taubert og Herbert Kuhl, Georg Thieme forlag,
30 Stuttgart - New York, 1995).

Egnede doseringer kan bestemmes rutinemessig, f.eks. ved bestemmelse av bioekvivalensen, f.eks. i en svangerskaps-test, i forhold til et kjent gestagen for en bestemt anvendelse, f.eks. en mengde som er bioekvivalent med 30-150 g
35 levonorgestrel for prevensjon.

Doseringen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen under 1) i prevensjonspreparater bør fortrinnsvis oppgå til 0,01-2 mg pr. dag.

De gestagene og østrogene virkestoffkomponenter appliseres fortrinnsvis i prevensjonspreparater sammen oralt. Den daglige dose utleveres fortrinnsvis én gang.

Som østrogener kommer alle naturlige og syntetiske
5 forbindelser med østrogenaktivitet på tale.

Et naturlig østrogen er spesielt østradiol, samt også dets lenger virkende ester, slik som valeratet etc., eller østriol.

Foretrukket er imidlertid fortrinnsvis syntetiske
10 østrogener som etynyløstradiol, 14 ,17 -etano-1,3,5(10)-østratrien-3,17 -diol (WO 88/01275), 14 ,17 -etano-1,3,5(10)-østratrien-3,16 ,17 -triol (WO 91/08219) eller 15,15-dialkylderivatet av østradiol, og av disse spesielt 15,15-dimetyløstradiol (WO 95/04070). Som et syntetisk østrogen er etynyløstradiol foretrukket. Også det nylig kjente østratrien-3-amidosulfonat (WO 96/05216 og WO 96/05217), avledet fra østradiol eller etynyløstradiol, som utmerker seg ved liten hepatisk østrogenitet, er egnet som østrogen til anvendelse sammen med forbindelsene med generell formel I, klassifisert under 1).
15 Til sist skal det også nevnes 14 ,15 -metylensteroider fra østranrekken, spesielt 14 ,15 -metylen-17 -østradiol, så vel som de tilsvarende 3-amidosulfonatderivater.

Østrogenet gis i en mengde som tilsvarer 0,01-0,05 mg etynyløstradiol.

25 De nye forbindelser med generell formel I, klassifisert under 1), kan også anvendes i preparater for behandling av gynekologiske forstyrrelser og for substitusjonsterapi. På grunn av deres gunstige virkningsprofil er disse forbindelser ifølge oppfinnelsen spesielt godt egnet til behandling av
30 premenstruelle plager, slik som hodesmerter, depressiv sinnstemning, vannretensjon og mastodynii. Dagsdosen ved behandling av premenstruelle plager ligger ved ca. 1-20 mg.

Analogt med det som allerede er kjent for andre gestagener, kan de nye forbindelser også anvendes til behandling av endometriose.
35

Til sist kan disse nye forbindelser anvendes som gestagene komponenter i de nylig kjente preparater for fertilitetskontroll hos kvinner, som fremhever seg ved ytter-

ligere anvendelse av en kompetitiv progesteronantagonist (H.B. Croxatto og A.M. Salvatierra i Female Contraception and Male Fertility Regulation, red. av Runnebaum, Rabe & Kiesel - vol. 2, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group - 1991, s. 245; WO 93/17686, WO 93/21927, US-pat. 5 521 166).

Doseringen ligger i det allerede angitte området, formuleringen kan utføres som for konvensjonelle OC-preparater. Appliseringen av de ytterligere kompetitive progesteronantagonister kan derved også utføres sekvensielt.

Forbindelsene med generell formel I, som er innordnet som angitt ovenfor under 2) eller 3), det vil si også forbindelser som i hvert tilfelle har en sterk androgen virkning (androgene gestagener), kan anvendes for fremstilling av farmasøytiske preparater for fertilitetskontroll hos menn.

For tiden utprøves i flere WHO-studier prevensjonsaktiviteten av en kombinasjon av et oralt applisert gestagen (depot-medroksyprogesteronacetat, levonorgestrel-ester, cyproteronacetat) med et parenteralt utlevert androgen (testosteronønantat) på menn. I motsetning til dette muliggjør de foreliggende forbindelser fertilitetskontroll hos menn i én doseringsform som skal utleveres oralt eller transdermalt.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse med androgen virkning kan dessuten anvendes på eldre menn for mannlig HRT (Hormone Replacement Therapy).

Forbindelser med generell formel I, som tidligere er klassifisert under 2), det vil si forbindelser med overveiende androgen og svakt gestagen virkning, kan anvendes for hormonterapi hos menn. Med disse forbindelser kan det fremstilles preparater for behandling av en hypergonadisme eller behandling av mannlig infertilitet og potensforstyrrelser.

For fertilitetskontroll hos menn og for behandling av de ovennevnte androgene sykdomsbilder anvendes forbindelsene ifølge oppfinnelsen i doseringer som er aktivitetsekvivalente med de anvendte testosteronønantatmengder i WHO-studiene henholdsvis for dosering av allerede anvendte forbindelser i androgenerapien.

Virkningsekvivalente mengder er slike mengder som oppnår sammenlignbar virkning i testen på androgen virkning på sædblæren og/eller prostata hos rotte (Hershberger-test).

For HRT hos menn er det tidligere anvendt en substitusjonsdose på ca. 10 mg/dag testosteronønantat.

For fertilitetskontrollstudiene av menn gjennomført av WHO anvendes forskjellige testosteronester (ønantat, bucylat, undekanoat) i området på ca. 10-30 mg/dag.

Det skal her påpekes at overgangen mellom 1), 2) og 3) når det gjelder tilordningen ifølge oppfinnelsen av de forskjellige indikasjoner til disse forskjellige blandingsprofiler 1), 2) og 3), er flytende. Forbindelsene som på grunn av deres KF_{Prog} og/eller KF_{Andro} heller ligger ved kanten av de angitte KF -områder, kan også uten videre anvendes for indikasjonene tilordnet den nærliggende blandingsprofil.

Forbindelsene med generell formel I viser delvis også virkninger på glukokortikoid- og/eller mineralkortikoidreseptoren.

Formulering av de farmasøytiske preparater på basis av de nye forbindelser utføres på kjent måte ved at det aktive stoff, eventuelt i kombinasjon med et østrogen, blandes med de anvendelige bærerstoffer, fortynningsmidler, eventuelt smaks-korrigerende midler osv., i den galeniske farmasi og overføres til de ønskede appliseringsformer.

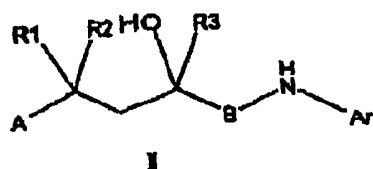
For den foretrukne orale applisering kommer spesielt tabletter, drasjeer, kapsler, piller, suspensjoner eller løsninger på tale.

Egnet for parenteral applisering er spesielt oljeaktige løsninger, som f.eks. løsninger i sesamolje, ricinusolje eller bomullsfrøolje. For å øke løseligheten kan det tilsettes løselighetsforbedrende midler, som f.eks. benzylbenzoat eller benzylalkohol.

Forbindelsene med generell formel I kan også appliseres kontinuerlig gjennom et intrauterint frigivelsessystem (IntraUterineSystem = IUS; f.eks. "MIRENA"); frigivelseshastigheten av den aktive forbindelse (forbindelser) utvelges derved slik at den daglige frigitte dose ligger innenfor det allerede angitte doseringsområdet. Det er også mulig å inn-

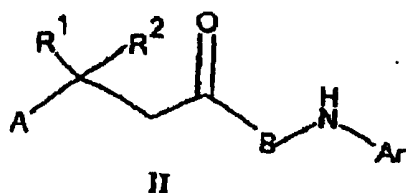
arbeide forbindelsene ifølge oppfinnelsen i et transdermalt system og derved applisere dem transdermalt.

Oppfinnelsen gjelder dermed også et farmasøytisk preparat, kjennetegnet ved at det inneholder minst én
 5 forbindelse med generell formel I ifølge foreliggende oppfinnelse, så vel som en farmasøytisk forenlig bærer, anvendelse av forbindelser med generell formel I ifølge oppfinnelsen for fremstilling av farmasøytiske preparater, en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med generell
 10 formel I,



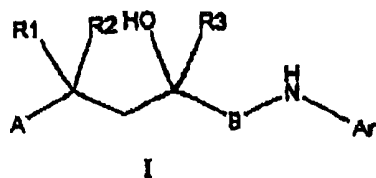
15

der A, B, Ar, R¹, R² og R³ er som definert i oppfinnelsen,
 20 kjennetegnet ved at en karbonylforbindelse med generell formel II

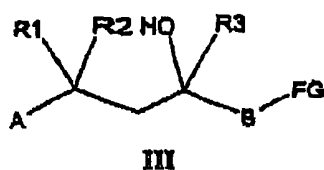


25

der A, B, Ar, R¹ og R² er som definert i formel I blir reagert
 30 med en forbindelse med generell formel R³-SiMe₃, der R³ er som definert i generell formel I i nærvær av en katalysator, eller med en alkyl-metallforbindelse, for eksempel et Grignard-reagens eller et litiumalkyl, for å få en forbindelse med generell formel I og en fremgangsmåte for fremstilling av
 35 forbindelser med generell formel I



der A, B, Ar, R¹, R² og R³ er som definert i oppfinnelsen, kjennetegnet ved at en forbindelse med generell formel III

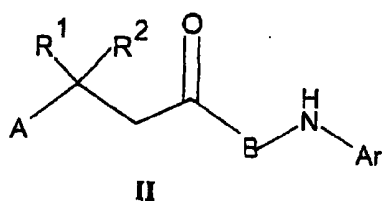


der A, B, R¹, R² og R³ er som definert i generell formel I og FG er en gruppe som forsvinner, blir reagert med en forbindelse med formel Ar-NH-R¹¹ der R¹¹ er et hydrogenatom eller en C₁-C₅-alkanoylgruppe og Ar er som definert i generell formel I, og R¹¹ radikalet blir deretter, hvis nødvendig, fjernet.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse med generell formel I kan fremstilles som beskrevet i det etterfølgende:

Fremstillingsmetoder

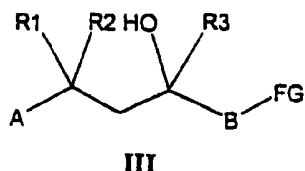
1. En karbonylforbindelse med generell formel II



hvor A, B, Ar, R¹ og R² har de samme betydninger som angitt for formel I, omsettes med en forbindelse med generell formel C_nF_{2n+1}-SiR³, hvor R³ har betydningen som angitt for formel I, i nærvær av en katalysator, eller med en alkylmetallforbindelse, spesielt et Grignard-reagens eller et litiumalkyl, til en forbindelse med formel I. Som katalysator kan det anvendes

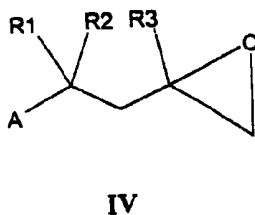
fluorsalter eller basiske forbindelser som alkalikarbonater (J. Amer. Soc., 111, 393 (1989)).

2. En forbindelse med generell formel III



10 hvor A, B, R¹, R² og R³ har betydningene angitt for formel I, og FG betegner en forlatende gruppe, omsettes med en forbindelse Ar-NH-R¹¹, der R¹¹ betegner et hydrogenatom eller en C₁-C₅-acylgruppe, og Ar har betydningen angitt for formel I, eventuelt etterfulgt av at resten R¹¹ avspaltes for å oppnå en
15 forbindelse med formel I. Forbindelsen med generell formel III kan eventuelt kun dannes som mellomprodukt, f.eks. kan det handle om et intermediært syreklorid dannet fra en tilsvarende karboksylsyre. Som forlatende grupper skal det f.eks. nevnes et klor- eller bromatom eller en tosylatrest.

20 3. En forbindelse med generell formel IV



hvor A, R¹, R² og R³ har betydningene angitt for formel I, omsettes med en forbindelse med formel Ar-NH-R¹¹, der R¹¹ og Ar
30 har de ovenfor angitte betydninger, eventuelt etterfulgt av at resten R¹¹ avspaltes for å oppnå en forbindelse med formel I, der B betegner en CH₂-gruppe.

4. En forbindelse med formel I som i resten A eller i resten Ar inneholder grupperingen aryl-X, der "aryl" betegner
35 en isosyklisk eller heterosyklisk, aromatisk gruppe som tilsvarende den gitte definisjon for formel I, og X betegner et brom- eller jodatombrom eller gruppen -O-SO₂R¹², der R¹² betegner en C₁-C₅-perfluoralkylgruppe, omsettes på kjent måte med en

forbindelse med formel $R^{13}-Y$, der R^{13} betegner en eventuelt substituert aryl-, etenyl- eller etynylrest, og Y betegner et hydrogenatom (J. Org. Chem., 43, 2947 (1978)), gruppen $B(O-R^{14})_2$ (J. Org. Chem., 58, 2201 (1993)) eller $Sn(R^{15})_3$ (J. Org. Chem., 52, 422 (1987)), der R^{14} og R^{15} betegner en fenylrest eller C_1-C_5 -alkyl, og for R^{14} også hydrogen, Mg-halogen eller et alkalimetallatom, under metallkatalyse til forbindelsen aryl- R^{13} .

5. Fra en forbindelse med formel I som inneholder en alkoksy- eller acyloksysubstituent i A eller Ar, frigjøres OH-gruppen og foretres eller forestres eventuelt i en ytterligere reaksjon, eller elimineres fullstendig etter omdannelse til en 1-fenyl-5-tetrazolyleter ved hydrering (J. Amer. Chem. Soc., 88, 4271 (1966)).

Av de ovenstående fremgangsmåtevarianter er 1 og 2 egnet til fremstilling av alle forbindelser som faller under den generelle formel I.

Med variant 3 kan det fremstilles forbindelser med generell formel I, der B betegner en $-CH_2$ -gruppe.

Ved hjelp av fremgangsmåtevarianter 4 og 5 kan det utføres funksjonaliseringer av allerede foreliggende forbindelser med generell formel I.

Om ønskelig kan forbindelser som er blitt fremstilt etter en av de ovenstående fremgangsmåter, og hvori A betegner en eventuelt substituert aromatisk ring, substitueres selektivt på denne aromatiske rest ved hjelp av kjente fremgangsmåter. Eksempler på disse fremgangsmåter er katalytisk hydrering av dobbelt- og trippelbindinger, nitrering og halogenering.

Utgangsmaterialene anvendt i eksemplene fremstilles på følgende måte:

Fremstilling av utgangsmaterialer

4-metyl-4-fenyl-2-oksovaleriansyre

En Grignard-løsning fremstilt fra 26,4 g magnesium og 162 ml 2-metyl-2-fenyl-1-klorpropan i 150 ml dietyleter ble ved $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ tildryppet 600 ml oksalsyredietyleter. Etter

2 timer ved romtemperatur ble blandingen helt over i ammonium-
 kloridløsning, ekstrahert med dietyleter, tørket (Na_2SO_4) og
 fraksjonsdestillert; det ble oppnådd 84 g av etylesteren
 (kp. 115-120 °C/0,03 hPa), som ble oppløst i 1 l metanol,
 5 tilsatt 500 ml 1 M natriumhydroksid og omrørt i 1,5 time ved
 romtemperatur. Etter avdamping av metanolen i vakuum ble bunn-
 fallet fordelt mellom vann og dietyleter, den vandige fase ble
 surgjort med saltsyre og ekstrahert med dietyleter. Etter inn-
 damping ble det oppnådd 57 g 4-metyl-4-fenyl-2-oksovalerian-
 10 syre som en tykk olje.

4,4-dimetyl-2-okso-5-heksensyre

Fra 50 g 3,3-dimetyl-4-pentensyremetylester oppnås
 ved forsåpning med 10 % kalilut 36 g 3,3-dimetyl-4-pentensyre
 15 som en olje. Ved omrøring med tionylklorid (20 timer, rom-
 temperatur) dannes syrekloridet, kp. 59 °C/30 hPa. 16 g av
 dette omrøres i 4 dager med 15 g trimetylsilylcyanid og 0,16 g
 sinkjodid. Etter destillasjon oppnås 13 g 4,4-dimetyl-2-okso-
 5-heksensyrenitril, kp. 75-85 °C/30 hPa. 2 g av dette tilsettes
 20 0,6 ml metanol i 13 ml heksan og mettes med saltsyregass under
 isavkjøling og tilsettes etter 2 timer vann. Fra heksanfasen
 oppnås etter tørking (Na_2SO_4) og inndamping 0,558 g 4,4-
 dimetyl-2-okso-5-heksensyremetylester, kp. 48 °C/0,003 hPa.
 0,535 g av dette forsåpes med 1,3 ml 3 N natronlut, og det
 25 oppnås 0,32 g 4,4-dimetyl-2-okso-5-heksensyre som en gulaktig
 væske.

3-(1-fenylsyklobutyl)-2-oksopropionsyre

10 g 1-fenylsyklobutankarbonitril, oppløst i 70 ml
 30 toluen, tilsettes 56 ml diisobutylaluminiumhydrid i toluen
 (1,2 molar) ved -72 til -69 °C. Etter 4 timer ved -75 °C til-
 dryppes 30 ml etylacetat. Etter oppvarming til romtemperatur
 tilsettes ytterligere etylacetat og vann. Blandingen filtreres
 gjennom kiselgur, den organiske fase atskilles, tørkes ($\text{Na}_2\text{-}$
 35 SO_4) og inndampes. Etter kromatografi på kiselgel (heksan med
 0-10 % etylacetat) oppnås 7,6 g 1-fenylsyklobutankarbaldehyd.
 3 g av dette oppløses i 10 ml tetrahydrofuran og tildryppes
 ved 0 °C en løsning av 5 g trietyl-2-etoksyfosfonacetat i 70 ml

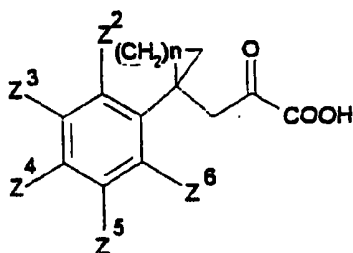
tetrahydrofuran, som tidligere ved 0 °C er blitt tilsatt 10,3 ml av en 2 molar løsning av litiumdiisopropylamid i tetrahydrofuran/heptan/etylbenzen. Etter 20 timer ved romtemperatur tilsettes vann, blandingen ekstraheres med etylacetat, tørkes (Na₂SO₄) og inndampes. 2 g av dette råprodukt forsåpes med 28 ml 1 N natronlut. Det oppnås 1,32 g av syren, som varmes med 25 ml 1 molar svovelsyre under sterk omrøring i 20 timer ved 90 °C. Etter ekstraksjon med eter, tørking (Na₂SO₄) og inndamping oppnås 0,89 g 3-(1-fenylsyklobutyl)-2-okso-
 10 propionsyre som en gulaktig olje.

3-[1-(2-metoksyfenyl)-syklopropyl]-2-oksopropionsyre

I overensstemmelse med J. Org. Chem., 40 (1975), 3497, ble 16,7 g 2-metoksyfenylacetonitril, 158 ml litiumtriisopropylamid (2 molar løsning) og 46,7 ml 1,2-dikloretan i 15 96 ml tetrahydrofuran og 58,6 ml heksametylfosforsyretriamid omsatt med hverandre. Det ble oppnådd 5,6 g 1-(2-metoksyfenyl)-syklopropylkarbonitril, kp. 104-115 °C/0,1 mbar, som ble ytterligere omsatt som beskrevet for 3-(1-fenylsyklobutyl)-2-
 20 oksopropionsyre. Det ble således oppnådd 3-[1-(2-metoksyfenyl)-syklopropyl]-2-oksopropionsyre i form av en olje.

Analogt med fremgangsmåten beskrevet for 3-(1-fenylsyklobutyl)-2-oksopropionsyre og for 3-[1-(2-metoksyfenyl)-syklopropyl]-2-oksopropionsyre ble syrene oppført i tabell 2
 25 fremstilt.

Tabell 2



Eks.	n	Z ⁿ (≠ H)	Smp. (°C)
	1	3-F	Olje
	1	2-Cl	60-63
	1	4-Cl	Olje
	1	2-Br	49-54
	1	3-Br	Olje
	1	2,4-Cl ₂	185-190
	1	3-OCH ₃	Olje
	1	3-CF ₃	Olje
	3		Olje
	3	4-CH ₃	50-61
	4	4-OCH ₃	Olje

3-(1-fenylsyklopropyl)-2-oksopropionsyre

Fremstilles analogt med fremgangsmåten beskrevet for 3-(1-fenylsyklobutyl)-2-oksopropionsyre.

3-(1-fenylsykloheksyl)-2-oksopropionsyre

Fremstilles analogt med fremgangsmåten beskrevet for 3-(1-fenylsyklobutyl)-2-oksopropionsyre.

4-(3-metoksyfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyre

4,2 ml av en 0,6 M løsning av 3-metoksyfenylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran tilsettes ved -70 °C 257 mg kopperbromid-dimetylsulfidkompleks og omrøres deretter ved -40 °C i 20 minutter. Blandingen avkjøles på nytt til -70 °C, tilsettes langsomt 0,33 ml 1,3-dimetyltetrahydro-2-1H-pyrimidinon og en blanding av 400 mg 4-metyl-2-okso-3-pentensyre-metylester (Liebigs Annalen, 1974, 477) og 0,71 ml trimetylklorsilan i 3,5 ml tetrahydrofuran. Blandingen omrøres i 1 time ved -70 °C og oppvarmes deretter til romtemperatur. Deretter tilsettes 2 N saltsyre og etylacetat, etylacetatfasen atskilles, løsningen inndampes, og bunnfallet oppløses i 5 ml diklormetan. Etter tilsetning av 200 mg tetrabutylammoniumfluorid hensettes løsningen i 1 time ved romtemperatur, vaskes deretter med vann, og diklormetanfasen tørkes (Na₂SO₄) og inndampes. Etter kromatografi på kiselgel med heksan/etylacetat

(97:3) oppnås 63 mg 4-(3-metoksyfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyremetylester, som tilsettes 1 ml kaliumhydroksid i metanol (10 %). Etter 45 minutter inndampes løsningen, resten oppløses i vann og ekstraheres med dietyleter. Den vandige fase sur-
 5 gjøres deretter med 6 N saltsyre og ekstraheres med dietyleter. Dietyleterfasen tørkes (Na_2SO_4) og inndampes. Det oppnås 50 mg 4-(3-metoksyfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyre.

2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleriansyre

10 Et Grignard-reagens fremstilles fra 1,5 g magnesium og 10 g 2-metyl-2-fenylpropylklorid i 100 ml dietyleter, som etter reaksjon med 10 g trifluorbenzodruesyreetyler gir 9,5 g 2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleriansyre-
 etylester, kp. 90 °C/0,045 hPa.

15 7,5 g av etylesteren tilbaketilføres med 100 ml kaliumhydroksid i metanol (10 %) i 18 timer. Etter inndamping i vakuum oppløses resten i vann og ekstraheres med dietyleter. Den vandige fase surgjøres med 2 N saltsyre og ekstraheres med dietyleter. Etter inndamping av løsningsmidlet oppnås 3,2 g 2-
 20 hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleriansyre som fargeløse krystaller, smp. 124-126 °C.

4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleriansyre

25 1,3 g vannfritt sinkklorid og 13,2 g granulert mangan oppvarmes til koking i 100 ml tetrahydrofuran og kokes med 0,2 ml metallylbromid i 30 minutter. Løsningen tildryppes deretter 25 g metallylbromid og 17 g trifluorbenzodruesyre-
 etylester i 80 ml tetrahydrofuran i løpet av 2 timer ved koke-
 30 temperaturen, og kokes i ytterligere 1 time. Blandingen tilsettes deretter under isavkjøling mettet ammoniumkloridløsning og 300 ml etylacetat, omrøres i 30 minutter ved 0 °C, og den atskilte etylacetatfase vaskes med mettet ammoniumklorid-
 løsning og tre ganger med vann. Løsningsmidlet tørkes (Na_2SO_4)
 35 og inndampes, og bunnfallet destilleres i vakuum. Det oppnås 17,6 g 2-hydroksy-4-metylen-2-trifluormetylvaleriansyre-
 etylester, kp. 48 °C/1 hPa.

Til 5 ml 4-fluoranol og 0,9 g 2-hydroksy-4-metylen-2-trifluormetylvaleriansyreetyler tilsettes 0,8 g vannfritt aluminiumklorid. Etter omrøring i 40 timer ved romtemperatur helles blandingen over i iskald 2 N saltsyre og ekstraheres med etylacetat. Etylacetatfasen vaskes med 1 N saltsyre og vann, tørkes (Na_2SO_4) og inndampes. Etter kromatografi på kiselgel med heksan/etylacetat (1:1) oppnås 1 g 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleriansyreetyler, smp. 38-39 °C.

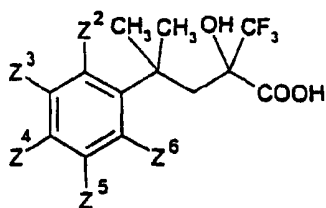
1,9 g 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleriansyreetyler tilbakeløpskokes med 40 ml kaliumhydroksid i metanol (10 %) i 2 timer. Etter inndamping av løsningsmidlet i vakuum tilsettes vann, blandingen ekstraheres med heksan, og den atskilte vannfase surgjøres med 6 N saltsyre. Etter ekstraksjon med etylacetat vaskes etylacetatfasen med vann, tørkes (Na_2SO_4) og inndampes. Resten krystalliseres fra heksan. Det oppnås 1,55 g 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleriansyre, smp. 102-104 °C.

2-hydroksy-4-metyl-4-(2-tienyl)-2-trifluormetylvaleriansyre og 2-hydroksy-4-metyl-4-(3-tienyl)-2-trifluormetylvaleriansyre

Blanding av 2-hydroksy-4-metyl-4-(2-tienyl)-2-trifluormetylvaleriansyre og 2-hydroksy-4-metyl-4-(3-tienyl)-2-trifluormetylvaleriansyre (9:1) ble fremstilt på analog måte, smp. 150-151 °C.

Syrene i tabell 3 ble fremstilt på analog måte.

Tabell 3



$Z^n (\neq H)$	Smp. (°C)
$Z^4 = CH_3$	136-138
$Z^3 = Z^4 = CH_3$	115-117
$Z^3 = Z^5 = CH_3$	118
$Z^4 = Br$	131-132
$Z^4 = Cl$	133-135
$Z^4 = F$	140-141
$Z^2 = OCH_3$	98-99
$Z^4 = OCH_3$	129-130
$Z^2 = Z^5 = OCH_3$	136-137
$Z^2 = OCH_3, Z^5 = CH_3$	106-107
$Z^2 = OCH_3, Z^4 = F$	103-106
$Z^2 = OCH_3, Z^5 = F$	102-104
$Z^4 = OCH_3, Z^2 = F$	122-124
$Z^4 = OCH_3, Z^3 = F$	108-109
$Z^2 = OCH_3, Z^5 = Cl$	103-105
$Z^3/Z^4 = (CH_2)_3$	118-119
$Z^3/Z^4 = -CH=CH-CH=CH-$	137
$Z^2 = OCH_3, Z^4 = Br$	115-116
$Z^2 = Br, Z^4 = OCH_3$	122-124
$Z^4 = C_6H_5$	162-163
$Z^2 = OCH_3, Z^4 = CH(CH_3)_2$	137-138

Ved omdannelse etter standardfremgangsmåter ble det fremstilt ytterligere syrer fra de ovenstående syrer eller deres forløpere:

5

2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-4-(4-vinylfenyl)-valeriansyre

Ved oppvarming av 4-(4-bromfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleriansyreetyler, tributylvinyltinn, tri-
 10 o-tolyfosfin og bis-tri-o-tolyfosfinpalladium-II-klorid i dimetylformamid til 120 °C oppnås 2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-4-(4-vinylfenyl)-valeriansyreetyler, som ved alkalisk forsåpning gir tittelforbindelsen, smp. 73-74 °C.

4-(4-acetylphenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleriansyre

Fremstilles analogt med foregående forbindelse fra 4-(4-bromfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleriansyre-
 5 etylester, tributyl-1-etoksyvinyltinn, tri-o-tolylfosfin og bis-tri-o-tolylfosfinpalladium-II-klorid i dimetylformamid ved 120 °C og etterfølgende sur hydrolyse av enoleteren og alkalisk forsåpning, smp. 158-162 °C.

10 4-(4-acetyl-3-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluor-metylvaleriansyre

Fremstilles analogt med foregående forbindelse fra 4-(4-brom-3-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-
 15 valeriansyre-etyler, tributyl-1-etoksyvinyltinn, tri-o-tolylfosfin og bis-tri-o-tolylfosfinpalladium-II-klorid i dimetylformamid ved 120 °C, olje.

4-(4-cyanfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleriansyre

Fremstilles fra 4-(4-bromfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-
 20 trifluormetylvaleriansyre-etyler, sinkcyanid og tetrakis-trifenylfosfinpalladium i dimetylformamid ved 140 °C. Etter forsåpning oppnås tittelsyren som et skum.

25 4-(4-karbamoylphenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-valeriansyre

Fremstilles ved behandling av etylesteren av den ovenstående syre med hydrogenperoksid og forsåpning, smp. 244-245 °C.

30 4-(4-cyan-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-valeriansyre

Fremstilles fra 4-(4-brom-2-metoksyfenyl)-2-hydroksy-
 4-metyl-2-trifluormetylvaleriansyre-etyler, sinkcyanid og tetrakis-trifenylfosfinpalladium i dimetylformamid ved 140 °C.
 35 Etter forsåpning oppnås tittelsyren som et amorft pulver.

4-(3-brom-4-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-valeriansyre

Fremstilles fra 2-hydroksy-4-(4-metoksyfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylvaleriansyreetyler ved bromering med N-bromsuksinimid i dimetylformamid ved 0 °C og etterfølgende forsåpning, smp. 94-96 °C.

5

2-hydroksy-4-metyl-4-(3-nitro-4-metoksyfenyl)-2-trifluormetylvaleriansyre

Denne forbindelse fremstilles ved omsetning av 2,5 g 2-hydroksy-4-(4-metoksyfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylvaleriansyreetyler med 4 ml 100 % salpetersyre i 12 ml trifluor-
 10 eddiksyre i 1 time ved 0 °C, smp. 79-80 °C.

4-(4-jod-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyre

Til 24,2 mmol metylmagnesiumbromid i 23 ml dietyler
 15 tilsettes 3,2 g 4-jod-2-metoksybenzosyremetyler i 10 ml dietyler. Etter 20 timer tilsettes ammoniumkloridløsning, eterfasen atskilles, tørkes og inndampes. 2,4 g av resten oppløses i 10 ml diklormetan, tilsettes 714 mg 2-trimetylsilyl-
 oksyakrylsyreetyler, avkjøles til -70 °C og tilsettes
 20 0,27 ml tinn(IV)klorid. Etter 15 minutter helles løsningen over i en kaliumkarbonatløsning. Etter ekstraksjon med dietyler vaskes den organiske fase med vann, tørkes og inndampes. 500 mg av den således oppnådde 4-(4-jod-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyreetyler omrøres med 8,6 ml 1 M
 25 natriumhydroksid i etanol/vann (2:1, volum/volum) i 3 timer ved romtemperatur. Etter tilsetning av vann ekstraheres blandingen med dietyler, vannfasen surgjøres med 1 M salt-
 syre og ekstraheres med dietyler. Etter tørking og inndamping oppnås 410 mg 4-(4-jod-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-
 30 oksovaleriansyre som en gulaktig olje.

4-(3-klorfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyre

Fremstilles analogt med det foregående utførelses-
 eksempel som et amorft pulver.

35

4-(3-bromfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyre

Fremstilles analogt med det foregående utførelses-
 eksempel som et amorft pulver.

4-(2-jodfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyre

Fremstilles analogt med det foregående utførelses-
eksempel som et amorft pulver.

5

4-(3-jodfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyre

Fremstilles analogt med det foregående utførelses-
eksempel som et amorft pulver.

10 4-(4-jodfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyre

Fremstilles analogt med det foregående utførelses-
eksempel som en olje.

4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyre

15 Fremstilles analogt med det foregående utførelses-
eksempel, smp. 58-60 °C.

4-(4-brom-2-metoksyfenyl)-2-oksovaleriansyre

Fremstilles analogt med det foregående utførelses-
20 eksempel som en olje.

3-(1-fenylsyklopentyl)-benzodruesyre

Fremstilles analogt med det foregående utførelses-
eksempel fra 1-fenylsyklopentanol med 2-trimetylsilyloksy-
25 akrylsyreetyler og tinn(IV)klorid som en olje.

4-toluensulfonsyre-(2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylpentyl)-
ester

En Grignard-løsning prepareres fra 2,6 g magnesium-
spon og 15 ml 2-fenyl-1-klorpropan i dietyleter, og 15 ml
30 oksalsyredietyler tilsettes denne ved -30 °C i løpet av
30 minutter. Blandingen omrøres i 1 time ved -20 °C og i
2 timer ved 0 °C og tilsettes deretter mettet ammoniumklorid-
løsning. Dietyleterfasen atskilles, tørkes (Na₂SO₄), inndampes
og destilleres i vakuum. Det oppnås 17,7 g 2-okso-4-fenyl-
35 valeriansyreetyler, kp. 98-100 °C/0,03 hPa.

4,4 g 2-okso-4-fenylvaleriansyreetyler oppløses i
40 ml tetrahydrofuran og tilsettes ved -78 °C 3,6 ml trifluor-
metyltrimetylsilan og 2 ml 1 M tetrabutylammoniumfluorid i

tetrahydrofuran. Etter 24 timer ved -78 °C tilsettes ytterligere 20 ml 1 M tetrabutylammoniumfluorid i tetrahydrofuran. Blandingen omrøres i 1,5 time ved 0 °C, tilsettes etylacetat og mettet koksaltløsning, den organiske fase atskilles og vaskes med mettet koksaltløsning og vann. Blandingen tørkes deretter (Na₂SO₄), inndampes og destilleres gjennom et kulerør. Det oppnås 4,4 g 2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylvaleriansyre-etyler, kp. 95-100 °C/0,04 hPa.

4,35 g 2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylvaleriansyreetyler oppløses i 100 ml dietyleter og omrøres ved 0 °C med 1,3 g litiumaluminiumhydrid i 1 time og i 16 timer ved romtemperatur. Det tilsettes under avkjøling litt vann og omrøres i 1 time. Dietyleterfasen atskilles, tørkes (Na₂SO₄), inndampes og destilleres gjennom et kulerør. Det oppnås 4,1 g 4-fenyl-2-trifluormetyl-1,2-pentandiol, kp. 120 °C/0,04 hPa.

4,25 g 4-fenyl-2-trifluormetyl-1,2-pentandiol i 30 ml pyridin tilsettes ved 0 °C 3,8 g 4-toluensulfonsyreklorid. Etter 16 timer ved 0 °C inndampes blandingen i vakuum, tilsettes etylacetat, vaskes med vann, tørkes (Na₂SO₄) og inndampes. Ved krystallisering fra etylacetat/heksan oppnås 4,9 g 4-toluensulfonsyre-(2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylpentyl)-ester, smp. 95-96 °C.

4-toluensulfonsyre-(2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylpentyl)ester fremstilles på analog måte, smp. 78 °C.

4-toluensulfonsyre-[4-(4-fluorfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]ester, smp. 80-81 °C, og 4-toluensulfonsyre-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-5-fluorfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylpentyl]ester fremstilles på analog måte, smp. 93-95 °C.

30

2-(2-fenylpropyl)-2-trifluormetyloksiran

400 mg 4-toluensulfonsyre-(2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylpentyl)ester i 5 ml dimetylformamid tilsettes ved 0 °C 35 mg natriumhydrid (80 % i mineralolje). Etter 1 time ved 0 °C fortynnes blandingen med vann og ekstraheres med diklormetan. Diklormetanfasen vaskes med vann, tørkes (Na₂SO₄) og inndampes. Bunnfallet destilleres. Det oppnås 200 mg 2-(2-fenylpropyl)-2-trifluormetyloksiran, kp. 110 °C/1 hPa.

4-brom-5-aminoftalid

23 g 3-brom-4-nitro-1,2-xylen suspenderes i 200 ml pyridin og 600 ml vann og tilsettes ved 60 °C porsjonsvis 260 g kaliumpermanganat, hvorved temperaturen stiger til 90 °C.

- 5 Blandingen oppvarmes i 2 timer ved 95 °C, filtreres, filtratet surgjøres med saltsyre og ekstraheres med dietyleter. Etter inndamping av løsningsmidlet oppnås 27 g 3-brom-4-nitroftalisyre.

- 10 12 g av syren oppvarmes i 15 minutter ved 220 °C og destilleres deretter gjennom et kulerør. Ved 0,03 hPa blir det destillert over 10 g 3-brom-4-nitroftalsyreanhydrid.

- 15 Anhydridet oppløses i 120 ml dimetylformamid og tilsettes langsomt ved 0 °C 78,8 ml av en 0,5 M løsning av natriumborhydrid i dimetylformamid. Etter 3 timer ved 0 °C tilsettes forsiktig 2 N saltsyre, og blandingen ekstraheres med etylacetat. Etter vask med kaliumbikarbonatløsning, tørking (Na_2SO_4) og inndamping av etylacetatfasen oppnås 6,6 g 4-brom-5-nitroftalid.

- 20 6,6 g 4-brom-5-nitroftalid oppløses i 45 ml etanol og tildryppes en blanding oppvarmet til 60 °C og godt omrørt av 65 g jern-II-sulfat, 220 ml vann og 65 ml ammoniakk (33 %). Etter 2 timer ved 60 °C utrøres blandingen fem ganger med 200 ml dietyleter. Dietyleterfasene inndampes. Som rest blir det oppnådd 4,1 g 4-brom-5-aminoftalid, smp. 176-180 °C.

25

6-brom-5-aminoftalid

4-brom-5-nitroftalsyreanhydrid fremstilles analogt med den foregående beskrevne fremgangsmåte fra 4-brom-5-nitro-1,2-xylen.

30

Ved koking med etanol utvinnes en blanding av 2-brom-6-etoksykarbonyl-3-nitrobenzosyre og 3-brom-2-etoksykarbonyl-4-nitrobenzosyre.

35

Til 7,2 ml av en 0,66 M løsning av dimetylformamid i diklormetan tildryppes forsiktig ved 0 °C 1,2 ml oksalyklorid. Løsningen omrøres i 1 time ved 0 °C og i 5 minutter ved romtemperatur. Etter inndamping i vakuum suspenderes resten i 7 ml acetonitril, avkjøles til -35 °C og tilsettes dråpevis 1,5 g av esterblandingen. Etter 1 time ved denne temperatur

avkjøles blandingen til -70°C og tildryppes 2,4 ml av en 2 M løsning av natriumborhydrid i dimetylformamid. Blandingen omrøres i 20 timer ved romtemperatur, vann tilsettes, blandingen gjøres alkalisk med kaliumkarbonat og ekstraheres med dietyler. Dietyleterfasen tørkes (Na_2SO_4) og inndampes. Det oppnås en blanding av 5-brom-6-nitroftalid og 6-brom-5-nitroftalid, som atskilles på kiselgel med heksan/etylacetat (95:5).

Reduksjon til aminoftalid utføres som beskrevet ovenfor. Det dannes 6-brom-5-aminoftalid, smp. $235-241^{\circ}\text{C}$.

5-amino-3-(1-propenyl)-ftalid

5 g 2-brom-4-nitrobenzosyre overføres til tionylklorid ved 2 timers koking med 30 ml tionylklorid og avdestillering av overskudd av tionylklorid, oppløses i 50 ml tetrahydrofuran og tildryppes 3 ml allylamin i 20 ml tetrahydrofuran. Etter 20 timer ved romtemperatur deles blandingen mellom 1 N saltsyre og etylacetat, etylacetatfasen vaskes med vann, tørkes (Na_2SO_4) og inndampes. Resten krystalliseres med heksan. Det oppnås 5,6 g 2-brom-4-nitrobenzosyreallylamid, smp. $98-100^{\circ}\text{C}$.

Dette materialet oppløses i 35 ml etanol og tildryppes en blanding oppvarmet til 60°C og godt omrørt av 50 g jern-II-sulfat, 170 ml vann og 50 ml ammoniakk (33 %). Etter 2 timer ved 60°C utrøres blandingen fem ganger med 200 ml dietyler, dietyleterfasene inndampes, og resten krystalliseres med heksan. Det oppnås 3,1 g 4-amino-2-brombenzosyreallylamid, smp. $115-117^{\circ}\text{C}$.

11 g 4-amino-2-brombenzosyreallylamid, 5,2 ml acetonylaceton og 200 mg 4-toluensulfonsyre tilbakesløpskokes i 1,5 time med en vannseparator. Løsningen fortynnes deretter med etylacetat, vaskes med 1 N saltsyre og deretter med kaliumkarbonatløsning, tørkes (Na_2SO_4) og inndampes. Bunnfallet krystalliseres med heksan. Det oppnås 13,4 g N-allyl-2-brom-4-(2,5-dimetylpyrrol-1-yl)-benzamid, smp. $136-138^{\circ}\text{C}$.

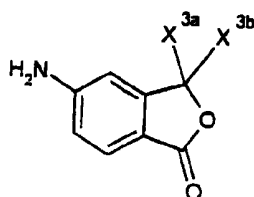
3 g N-allyl-2-brom-4-(2,5-dimetylpyrrol-1-yl)-benzamid i 100 ml dimetoksyetan tilsettes ved -70°C 14,2 ml 1,4 M butyllitium i heksan. Etter 30 minutter ved -70°C tilsettes 1,63 ml krotonaldehyd. Løsningen varmes til romtemperatur,

omrøres i ytterligere 20 timer, tilsettes 50 ml 50 % eddiksyre og oppvarmes i 6 timer ved 60 °C. Blandingen fortynnes deretter med vann, ekstraheres med etylacetat, etylacetatfasen vaskes med kaliumkarbonatløsning. Etylacetatfasen tørkes (Na₂SO₄) og inndampes. Resten gir etter kromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat (98:2) 1,1 g krystallinsk 5-(2,5-dimetylpyrrol-1-yl)-3-(1-propenyl)-ftalid, smp. 91-95 °C.

1,1 g 5-(2,5-dimetylpyrrol-1-yl)-3-(1-propenyl)-ftalid, 8,56 g hydroksylaminhydroklorid og 4,58 g kaliumhydroksid i 75 ml etanol/vann (16:6,8, volum/volum) oppvarmes i 24 timer ved 120 °C. Løsningsmidlet avdestilleres, resten tilsettes vann og ekstraheres med etylacetat. Etylacetatfasen tørkes (Na₂SO₄), inndampes og kromatograferes på kiselgel. Med diklormetan/metanol (99:1) oppnås 640 mg 5-amino-3-(1-propenyl)-ftalid, smp. 125-130 °C.

På analog måte fremstilles ftalidene oppført i tabell 4.

Tabell 4



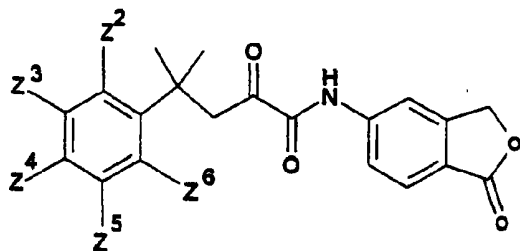
X ^{3a} /X ^{3b}	Smp. [°C]
CH ₃ /H	152-156
CH ₃ /CH ₃	94-97
C ₂ H ₅ /H	137-140
C ₂ H ₅ /C ₂ H ₅	95-96
CH=CH ₂ /H	89-93
-(CH ₂) ₄ -	105-110

4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid

412 mg 4-metyl-4-fenyl-2-oksovaleriansyre oppløses i 10 ml dimetylacetamid og tilsettes under argon ved -8 °C 261 mg tionylklorid. Etter 20 minutters omrøring ved -3 til +3 °C tilsettes 228 mg 4-brom-5-aminoftalid. Blandingen omrøres i 1,5 time ved romtemperatur, tilsettes deretter vann, ekstraheres med etylacetat, den organiske fase vaskes med vann, tørkes (Na₂SO₄), og det oppnås etter inndamping av løsningsmidlet og behandling med dietyleter 360 mg 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid, smp. 150-152 °C.

Analogt med fremstilling av 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid oppnås forbindelsene oppført i tabellene 5 og 6.

Tabell 5



Eks.	Z ⁿ ≠ H	Smp. (°C)
	Z ² = I	205-207
	Z ³ = Cl	170-171
	Z ³ = Br	168-169
	Z ³ = I	155-157

5-[3-(1-fenylsyklopropyl)-2-oksopropionylamino]-ftalid

Ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet for 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid fra 5-aminoftalid og 3-(1-fenylsyklopropyl)-2-oksopropionsyre, smp. 132-138 °C.

5-[3-(1-fenylsyklobutyl)-2-oksopropionylamino]-ftalid

Ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet for 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid fra

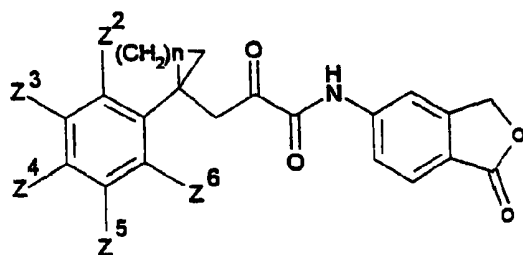
5-aminoftalid og 3-(1-fenylsyklobutyl)-2-oksopropionsyre, smp.
142-146 °C.

5-[3-(1-fenylsykloheksyl)-2-oksopropionylamino]-ftalid

Ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet for 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid fra 5-aminoftalid og 3-(1-fenylsykloheksyl)-2-oksopropionsyre, smp. 120-123 °C.

Forbindelsene oppført i tabell 6 ble likeledes fremstilt:

Tabell 6



Eks.	n	Z ⁿ (≠ H)	Smp. (°C)
	1	3-F	142-146
	1	2-Cl	148-151
	1	4-Cl	161-170
	1	2-Br	172-178
	1	3-Br	152-159
	1	2,4-Cl ₂	135-138
	1	3-OCH ₃	140-153
	1	3-CF ₃	166-170
	3		140-144
	3	4-CH ₃	Olje
	4	4-OCH ₃	129-130

6-[3-(1-fenylsyklopropyl)-2-oksopropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on

Ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet for 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid fra

6-amino-4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on og 3-(1-fenylsyklopropyl)-2-oksopropionsyre, smp. 197-200 °C.

6-[3-(1-fenylsyklobutyl)-2-oksopropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on

Ble fremstilt analogt med 6-[3-(1-fenylsyklopropyl)-2-oksopropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on under anvendelse av 3-(1-fenylsyklobutyl)-2-oksopropionsyre, smp. 155-156 °C.

6-[3-(1-fenylsykloheksyl)-2-oksopropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on

Ble fremstilt analogt med 6-[3-(1-fenylsyklopropyl)-2-oksopropionylamino]-4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on under anvendelse av 3-(1-fenylsykloheksyl)-2-oksopropionsyre, smp. 132-134 °C.

5-(4,4-dimetyl-2-okso-5-heksenoylamino)-ftalid

Ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet for 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid fra 5-aminoftalid og 4,4-dimetyl-2-okso-5-heksensyre, smp. 103-104 °C.

6-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid

Analogt med det foregående eksempel ble det fra 2,0 g 4-metyl-4-fenyl-2-oksovaleriansyre og 1,11 g 6-brom-5-aminoftalid med 1,27 g tionylklorid i 60 ml dimetylformamid fremstilt 1,7 g 6-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid, smp. 148-150 °C.

5-[4-(4-jod-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-oksovaleroylamino]-ftalid

Ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet for 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid fra 5-aminoftalid og 4-(4-jod-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyre i form av et skum.

5-[4-(4-jodfenyl)-4-metyl-2-oksovaleroylamino]-ftalid

Ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet for 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid fra 5-aminoftalid og 4-(4-jodfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyre i
 5 form av en olje.

5-[4-(3-jodfenyl)-4-metyl-2-oksovaleroylamino]-ftalid

Ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet for 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid fra
 10 5-aminoftalid og 4-(3-jodfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyre, smp. 160-161 °C.

5-[4-(4-brom-2-metoksyfenyl)-2-oksovaleroylamino]-ftalid

Ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet
 15 for 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid fra 5-aminoftalid og 4-(4-brom-2-metoksyfenyl)-2-oksovaleriansyre, smp. 136-140 °C.

5-[3-(1-fenylsyklopentyl)-2-oksopropionylamino]-ftalid

Ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet
 20 for 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid fra 5-aminoftalid og 3-(1-fenylsyklopentyl)-2-oksopropionsyre, smp. 140-144 °C.

25 6-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-oksovaleroylamino)-4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on

Ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet for 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid fra 4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on og 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-
 30 metyl-2-oksovaleriansyre, smp. 171-173 °C.

6-[4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-oksovaleroylamino)-4-etyl-2,3-benzoksazin-1-on

Ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet
 35 for 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid fra 4-etyl-2,3-benzoksazin-1-on og 4-(5-fluor-2-metoksyfenyl)-4-metyl-2-oksovaleriansyre, smp. 157-158 °C.

6-amino-4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on

60 g 2-metyl-5-nitroacetofenon, 38,5 g 2,2-dimetyl-1,3-propandiol og 6 g p-toluensulfonsyre ble kokt i 1 l toluen med en vannseparator inntil vannutviklingen var opphørt.

- 5 Løsningen ble vasket med kaliumbikarbonat, tørket (Na_2SO_4) og inndampet. Fra pentan ble det oppnådd 71,7 g av det krystallinske ketal.

10 Dette ble oksidert i 1,5 l pyridin og 4,5 l vann med 350 g kaliumpermanganat, som beskrevet ovenfor for fremstilling av 4-brom-5-aminoftalid. Det ble oppnådd 56,4 g 4-nitro-2-(2,5,5-trimetyl-1,3-dioksan-2-yl)-benzosyre.

52 g av syren ble hydrert i 500 ml metanol og 500 ml etylacetat med 10 g palladium/karbon (10 %). 45,5 g av den krystallinske aminoforbindelse ble oppnådd fra pentan.

- 15 10 g av aminet ble tilbakeløpskokt med 100 ml konsentrert saltsyre i 2 timer. Løsningsmidlet ble inndampet i vakuum, og resten ble tilbakeløpskokt med 15,7 g hydroksylaminhydroklorid, 8,4 g kaliumhydroksid, 120 ml etanol og 50 ml vann i 12 timer. Blandingen ble fortynnet med vann, og
20 krystallene ble avsugd. Etter tørking ble det oppnådd 3,5 g 6-amino-4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on, smp. 291-296 °C.

6-amino-4-etyl-2,3-benzoksazin-1-on

- 25 Fremstilles på analog måte fra 2-metyl-5-nitropropiofenon, smp. 89-93 °C.

6-amino-1-metyl-1H-benzotriazol

Er beskrevet i Heterocycles, 36, 259 (1993).

30 5-aminobenz[1.2.5]oksadiazol

Er beskrevet i Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, 22, 33, 36, 37 (1964).

5-aminobenz[1.2.5]tiadiazol

- 35 Er beskrevet i J. Heterocycl. Chem., 11, 777 (1974).

5-amino-1-indanon

Er beskrevet i J. Org. Chem., 27, 70 (1962).

6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenon

Er beskrevet i J. Org. Chem., 27, 70 (1962).

5 6-amino-3,4-dihydro-1H-2-benzopyran-1-on

Fremstilles ved katalytisk hydrering (palladium/karbon) i etanol fra den tilsvarende nitroforbindelse (Canad. J. Chem., 61, 2643 (1983).

10 De etterfølgende eksempler tjener til nærmere belysning av oppfinnelsen. Ytterligere forbindelser kan fremstilles ved anvendelse av homologe/analoge reagenser. De nødvendige utgangsforbindelser er beskrevet i det foregående under "Utgangsforbindelser".

15

Eksempel 1 (fremgangsmåte 1)4-brom-5-(2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroyl-amino)-ftalid

350 mg 4-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroyl-amino)-ftalid oppløses under argon i 15 ml dimetylformamid og
20 tilsettes under isavkjøling 0,77 ml trifluormetyltrimetylsilan og 350 mg cesiumkarbonat. Etter 3 timers omrøring ved romtemperatur tilsettes 5 ml av en 1 M løsning av tetrabutylammoniumfluorid i tetrahydrofuran og noen dråper vann, og
25 blandingen omrøres i 1 time ved romtemperatur. Etter tilsetning av 100 ml vann ekstraheres blandingen med etylacetat, den organiske fase tørkes (Na_2SO_4) og inndampes. Det oppnås 250 mg 4-brom-5-(2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino)-ftalid, smp. 187-194 °C.

30

Eksempel 26-brom-5-(2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroyl-amino)-ftalid

Fremstilles analogt med eksempel 1 fra 1,6 g 6-brom-5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid, 3,5 ml trifluormetyltrimetylsilan og 1,6 g cesiumkarbonat, smp. 205-210 °C.

Eksempel 35-(2-hydroksy-4-metyl-2-pentafluoretyl-4-fenylvaleroylamino)-ftalid

5 Fremstilles analogt med eksempel 1 fra 20 mg 5-(4-metyl-2-okso-4-fenylvaleroylamino)-ftalid, 0,1 ml trimetyl-pentafluoretylsilan og 20 mg cesiumkarbonat, smp. 187-189 °C.

Eksempel 4

10 5-[2-hydroksy-4-(3-metoksyfenyl)-4-metyl-2-trifluormetyl-valeroylamino]-ftalid

Fremstilles analogt med eksempel 1 fra 30 mg 5-[4-(3-metoksyfenyl)-4-metyl-2-oksovaleroylamino]-ftalid, 0,13 ml trifluormetyltrimetylsilan og 30 mg cesiumkarbonat, smp. 173-178 °C.

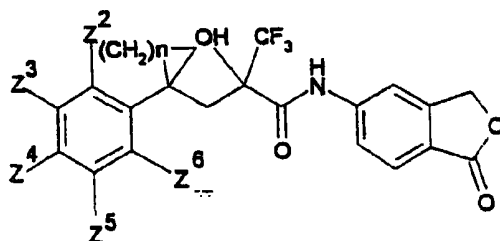
15

Eksempel 55-(2-hydroksy-4,4-dimetyl-2-trifluormetyl-5-heksenoylamino)-ftalid

20 Fremstilles analogt med eksempel 1 fra 200 mg 5-(4,4-dimetyl-2-okso-5-heksenoylamino)-ftalid, 0,22 ml trifluormetyltrimetylsilan og 258 mg cesiumkarbonat, smp. 153-157 °C.

Analogt med eksempel 1 fremstilles forbindelsene oppført i tabell 7.

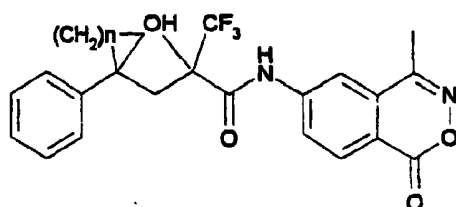
Tabell 7



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

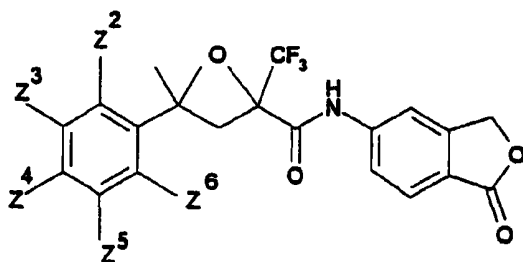
Dersom det i eksempel 1 istedenfor aminoftalidet anvendes 6-amino-4-metylbenzoksazinon, så oppnås forbindelsene oppført i tabell 8.

Tabell 8



Eks.	n	Smp. (°C)	Isomeri
29	1	78-84	Racemat
30	1	227-235	(+)-enantiomer
31		230-239	(-)-enantiomer
32	2	174-184	Racemat
33	4	185-187	Racemat
34	4	90-97	(+)-enantiomer
35	4	90-96	(-)-enantiomer

Tabell 9



Eks.	Z ⁿ ≠ H	Smp. (°C)
36	Z ² = I	Amorf
37	Z ³ = Cl	174
38	Z ³ = Br	182-183
39	Z ³ = I	190-191

Eksempel 406-(2-hydroksy-2,4-dimetyl-4-fenylvaleroylamino)-4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on

72 mg 6-(4-metyl-4-fenyl-2-oksovaleroylamino)-4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on i 4 ml tetrahydrofuran tilsettes 3 ml metylmagnesiumbromid (3 molar) ved 0 °C. Etter 30 minutter tilsettes ammoniumkloridløsning, den organiske fase atskilles, tørkes og inndampes. Etter kromatografi på kiselgel (heksan/etylacetat 1:1) oppnås 39 mg 6-(2-hydroksy-2,4-dimetyl-4-fenylvaleroylamino)-4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on, smp. 173-175 °C.

Eksempel 41 (fremgangsmåte 2)5-(2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino)-ftalid

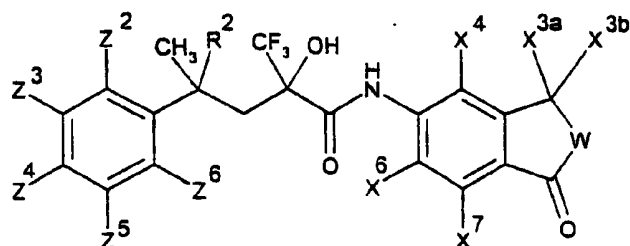
500 mg 2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylvaleriansyre (Eur. søkn. 0 253 500 (Imperial Chemical Industries)) i 10 ml dimetylacetamid tilsettes ved -15 °C 0,14 ml tionylklorid. Etter 3 timers omrøring ved -15 °C tilsettes 600 mg 5-amino-ftalid (fast). Løsningen omrøres i 2 timer ved -15 °C og hen-settes deretter i 18 timer ved romtemperatur, tilsettes deretter vann og ekstraheres med etylacetat. Etylacetatfasen tørkes (Na₂SO₄) og inndampes. Resten omrøres med dietyleter og avsuges. Det oppnås 290 mg 5-(2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino)-ftalid, smp. 166-168 °C.

Eksempel 426-(2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino)-4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on

Fremstilles analogt med eksempel 41 fra 784 mg 2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylvaleriansyre i 17 ml dimetylacetamid og 500 mg 6-amino-4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on, smp. 172-173 °C.

Analogt med eksempel 41 fremstilles forbindelsene oppført i tabell 10.

Tabell 10



Eks.	R ²	W	X ⁿ (≠ H)	Z ⁿ (≠ H)	Smp. (°C)	Isomeri [] _D (c=0,5) (2)
43	H	O	X ^{3a} /X ^{3b} = H/CH ₃		175-185	Diast.- bland.
44	H	O	X ^{3a} =H X ^{3b} =CH ₃		175-178	+22,5
45	H	O	X ^{3a} =H X ^{3b} =CH ₃		210-213	-74
46	H	O	X ^{3a} =CH ₃ X ^{3b} =H		210-213	-69,5
47	H	O	X ^{3a} =CH ₃ X ^{3b} =H		175-179	-21,5
48	H	O	X ^{3a} =C ₂ H ₅		169-174	
49	H	O	X ^{3a} =CH=CH ₂		162-174	
50	H	O	X ^{3a} =CH= CH ₂ -CH ₃		160-162	
51	H	O	X ^{3a} =CF ₃		156-166	
52	H	O	X ^{3a} =X ^{3b} =CH ₃		160-171	
53	H	O	X ^{3a} =X ^{3b} =C ₂ H ₅		172-176	
54	H	O	X ^{3a} +X ^{3b} =(CH ₂) ₄		168-170	
55	H	O	X ⁴ =Br		180-185	
56	CH ₃	O			159-162	
57	CH ₃	O	X ⁴ =Br		187-194	

58	CH ₃	O		Z ² =CH ₃	155-156	Racemat
59	CH ₃	O		Z ² =CH ₃	148-149	(+) - form
60	CH ₃	O		Z ² =CH ₃	145-146	(-) - form
61	CH ₃	O		Z ⁴ =CH ₃	189-190	
62	CH ₃	O		Z ³ =Z ⁴ = CH ₃	206-207	Racemat
63	CH ₃	O		Z ³ =Z ⁴ = CH ₃	207-209	(+) - form
64	CH ₃	O		Z ³ =Z ⁴ = CH ₃	207-209	(-) - form
65	CH ₃	O		Z ³ =Z ⁴ = CH ₃	154	Racemat
66	CH ₃	O		Z ³ =Z ⁵ = CH ₃	188-189	(+) - form
67	CH ₃	O		Z ³ =Z ⁵ = CH ₃	188	(-) - form
68	CH ₃	O		Z ³ /Z ⁴ = (CH ₂) ₃	171-173	
69	CH ₃	O		Z ³ /Z ⁴ = -CH=CH- CH=CH-	218-219	
70	CH ₃	O		Z ⁴ =F	177-178	
71	CH ₃	O		Z ⁴ =Cl	184-185	
72	CH ₃	O		Z ⁴ =Br	177-179	
73	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃	134-135	Racemat
74	CH ₃	O		Z ⁴ =OCH ₃	183-184	
75	CH ₃	O		Z ² =Z ⁵ = OCH ₃	145	
76	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =CH ₃	126-127	Racemat
77	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =CH ₃	169-170	(+) - form
78	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =CH ₃	169	(-) - form
79	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁴ =F	180-181	

80	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =F	140-141	
81	CH ₃	O		Z ⁴ =OCH ₃ Z ² =F	207	
82	CH ₃	O		Z ⁴ =OCH ₃ Z ³ =F	178-179	
83	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =Cl	141	Racemat
84	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =Cl	106-108	+105,5 (1)
85	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =Cl	105-207	-97 (1)
86	H	S			189-191	
87	CH ₃	S			173-175	
88	H	CH ₂			161-162	
89	H	O-CH ₂ (3)			192-195	
90	CH ₃	O		Z ⁴ =CH= CH ₂	190-192	Racemat
91	CH ₃	O		Z ⁴ =CN	230-233	Racemat
92	CH ₃	O		Z ⁴ =COCH ₃	174-176	Racemat
93	CH ₃	O		Z ⁴ =CONH ₂	130-132	Racemat
94	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁴ =Br	144-145	Racemat
95	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁴ =Br	176-177	Racemat
96	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁴ =Br	177-178	-139,6
97	CH ₃	O		Z ² =Br Z ⁴ =OCH ₃	197-198	Racemat
98	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁴ =CN	135-136	Racemat
99	CH ₃	O		Z ³ =NO ₂ Z ⁴ =OCH ₃	202-206	Racemat
100	CH ₃	O		Z ² =COCH ₃ Z ⁴ =CH- (CH ₃) ₂	135	Racemat

101	CH ₃	O		Z ³ =COCH ₃ Z ⁴ =OCH ₃	213-214	Racemat
-----	-----------------	---	--	---	---------	---------

(1) De optisk aktive forbindelser oppført i tabell 10 atskilles analogt med eksempel 88

(2) I metanol

(3) Dannelse av et 1-isokromanon

5

Eksempel 102

(+) - og (-) 5-[2-hydroksy-4-metyl-4-(2-metoksyfenyl)-2-tri-fluormetylvaleroylamino]-ftalid

Enantiomerblandingen fra eksempel 73 atskilles ved
10 kromatografi på et kiralt bæreremateriale ("CHIRALPAK AD", FA DAICEL) med heksan/2-propanol/etanol (900:25:25, volum/volum/volum). Det oppnås således fra 200 mg racemat:

73 mg (-)-form, smp. 136-137 °C, $d_D = -194,8^\circ$ (c = 0,5 i kloroform),

15 59 mg (+)-form, smp. 135-136 °C, $d_D = +192,2^\circ$ (c = 0,5 i kloroform).

Eksempel 103

5-[2-hydroksy-4-metyl-4-(2-tienyl)-2-trifluormetylvaleroyl-amino]-ftalid og 5-[2-hydroksy-4-metyl-4-(3-tienyl)-2-tri-fluormetylvaleroylamino]-ftalid

Blandingen av 2-hydroksy-4-metyl-4-(2-tienyl)-2-tri-fluormetylvaleriansyre og 2-hydroksy-4-metyl-4-(3-tienyl)-2-trifluormetylvaleriansyre (9:1) ble omsatt med 5-aminoftalid
25 analogt med eksempel 41. Etter kromatografisk atskillelse av posisjonsisomerene og atskillelse av racemater analogt med eksempel 102 oppnås:

(+) -5-[2-hydroksy-4-metyl-4-(2-tienyl)-2-trifluor-metylvaleroylamino]-ftalid, smp. 166 °C, $d_D = +163,6^\circ$ (c = 0,5
30 i kloroform),

(-) -5-[2-hydroksy-4-metyl-4-(2-tienyl)-2-trifluor-metylvaleroylamino]-ftalid, smp. 166 °C, $d_D = -160,8^\circ$ (c = 0,5 i kloroform),

(+) -5-[2-hydroksy-4-metyl-4-(3-tienyl)-2-trifluor-
35 metylvaleroylamino]-ftalid, smp. 135 °C, og

(-)-5-[2-hydroksy-4-metyl-4-(3-tienyl)-2-trifluor-metylvaleroylamino]-ftalid, smp. 136 °C.

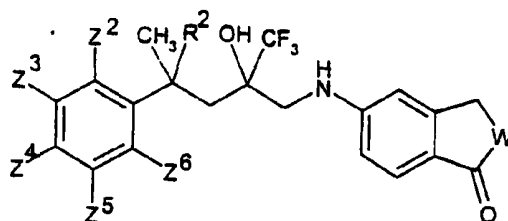
Eksempel 104 (fremgangsmåte 3)

5 5-(2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylpentylamino)-ftalid

760 mg 5-acetamidoftalid i 20 ml dimetylformamid tilsettes ved 0 °C 144 mg natriumhydrid (80 % i mineralolje), og etter 20 minutter 800 mg 4-toluensulfonsyre-(2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylpentyl)ester. Etter 16 timer ved 60 °C
10 avdampes løsningsmidlet i vakuum, resten oppløses i etylacetat, vaskes med vann, tørkes (Na₂SO₄) og inndampes. Etter kromatografi på kiselgel med sykloheksan/etylacetat (2:1) oppnås 266 mg 5-(2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylpentyl-amino)-ftalid, smp, 110 °C.

15 Forbindelsene oppført i tabell 11 fremstilles analogt med eksempel 104.

Tabell 11



Eks.	R ²	W	Z ⁿ (≠ H)	Smp. (°C)	Isomeri [α] _D (c=0,5) (2)
105	H	O		110	Racemat
106	H	O		123	+18,6
107	H	O		123	-18,4
108	CH ₃	O		139-140	Racemat
109	CH ₃	O		159-160	+12,0 (4)
110	CH ₃	O		160-161	-12,5 (4)
111	CH ₃	O	Z ⁴ =F	148-149	Racemat
112	CH ₃	O	Z ⁴ =F	162-164	+9,0
113	CH ₃	O	Z ⁴ =F	162-164	-6,7

114	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =F	148-149	
115	H	CH ₂		161-162	
116	H	OCH ₂ (3)		127-128	

(1) De optisk aktive forbindelser oppført i tabell 11 atskilles analogt med eksempel 102

(2) I metanol

5 (3) Dannelse av et 1-isokromanon

(4) I kloroform

Eksempel 117

10 4-etyl-6-(2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylpentylamino)-2,3-benzoksazin-1-on

Förbindelsen fremstilles analogt med eksempel 104 fra 151 mg 6-acetamido-4-etyl-2,3-benzoksazin-2-on, 208 mg 4-toluensulfonsyre-(2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylpentyl)-ester og 36 mg natriumhydrid, smp. 161-163 °C.

15

Eksempel 118

1-(4-nitro-3-trifluormetylanilino)-4-fenyl-2-trifluormetyl-2-pentanol

100 mg 4-nitro-3-trifluormetylacetanilid i 2 ml
20 dimetylformamid tilsettes ved 0 °C 12 mg natriumhydrid (80 % i mineralolje), og etter 20 minutter 150 mg 2-(2-fenylpropyl)-2-trifluormetyloksiran. Blandingen omrøres i 16 timer ved 60 °C, fortynnes med vann og ekstraheres med etylacetat. Etter vask med vann tørkes etylacetatfasen (Na₂SO₄) og inndampes. Det
25 oppnås 80 mg N-(2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetyl-valeroyl)-4-nitro-3-trifluormetylanilin, smp. 119-120 °C.

Etter racematatskillelse analogt med eksempel 102 oppnås:

30 (-)-formen, $d_D = -49,6^\circ$ (c = 0,5 i kloroform),
(+)-formen, $d_D = +48,8^\circ$ (c = 0,5 i kloroform).

Eksempel 119 (fremgangsmåte 4)6-(3-hydroksy-3-metyl-1-butyryl)-5-(2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino)-ftalid

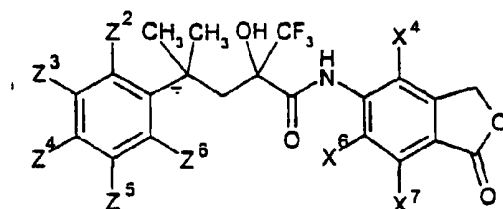
- 150 mg av bromforbindelsen fra eksempel 2 oppløses
 5 sammen med 30 mg 2-metyl-3-butyryl-2-ol, 0,24 mg koppar-I-jodid
 og 0,9 mg trifenyldisfosfin i 1,5 ml pyridin og tilsettes under
 argon 0,25 mg bis-trifenyldisfosfinpalladium-II-klorid. Etter
 tilbakesløpskoking i 5 timer tilsettes ytterligere 30 mg 2-
 metyl-3-butyryl-2-ol, og blandingen tilbakesløpskokes i 20 timer.
 10 Blandingene fortynnes med vann og ekstraheres med etylacetat.
 Etylacetatfasen tørkes (Na_2SO_4) og inndampes. Råproduktet
 kromatograferes på kiselgel med sykloheksan/etylacetat (1:1),
 og det oppnås 60 mg krystallinsk 6-(3-hydroksy-3-metyl-1-
 butyryl)-5-(2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvalero-
 15 ylamino)-ftalid, smp. 162-168 °C.

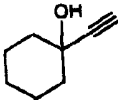
Eksempel 1206-acetyl-5-(2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetyl-
valeroylamino)-ftalid

- 100 mg av bromforbindelsen fra eksempel 2 oppløses
 sammen med 95 mg tributyl-(1-etoksyvinyl)-tinn og 8 mg bis-
 trifenyldisfosfinpalladium-II-klorid i 4 ml toluen under argon.
 Etter tilbakesløpskoking i 5 timer tilsettes ytterligere 45 mg
 bis-trifenyldisfosfinpalladium-II-klorid, og blandingen tilbake-
 25 løpskokes i 20 timer. Blandingene tilsettes 1 N saltsyre og
 ekstraheres med etylacetat. Etylacetatfasen tørkes (Na_2SO_4) og
 inndampes. Råproduktet omrøres i 3 ml tetrahydrofuran og 3 ml
 2 N saltsyre i 2 dager ved romtemperatur. Blandingene tilsettes
 vann og ekstraheres med etylacetat. Etter vask med vann tørkes
 30 blandingene (Na_2SO_4) og inndampes. Resten tritureres med di-
 etyleter/pentan, og det oppnås således 21 mg krystallinsk 6-
 acetyl-5-(2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroyl-
 amino)-ftalid, smp. 195-199 °C.

- Forbindelsene oppført i tabell 12 fremstilles analogt
 35 med eksemplene 119 og 120.

Tabell 12



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

- 10 (*) Fremstilles fra vinylforbindelsen ved katalytisk hydrering
(**) Fremstilles fra enoleteren ved mild, sur hydrolyse

Eksempel 134 (fremgangsmåte 5)

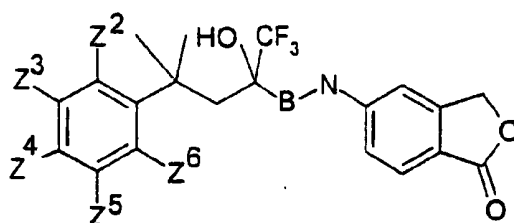
5- [4- (3-fluor-4-hydroksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-4-2-tri-
15 fluormetylvaleroylamino] -ftalid

132 mg 5- [4- (3-fluor-4-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-
metyl-4-2-trifluormetylvaleroylamino] -ftalid (eksempel 82)
oppløses i 15 ml diklormetan og tilsettes ved 0 °C 1,2 ml av en
1 M løsning av borttribromid i diklormetan. Etter 16 timer ved
20 0 °C tilsettes en blanding av is, etylacetat og kaliumbikarbo-

nat, og etylacetatfasen atskilles, tørkes (Na_2SO_4) og inn-
dampes. Fra etylacetat/diisopropyleter/heksan oppnås 120 mg 5-
[4-(3-fluor-4-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-4,2-trifluor-
metylvaleroylamino]-ftalid, smp. 139-140 °C.

5 Forbindelsene oppført i tabell 13 fremstilles analogt
med eksempel 86.

Tabell 13



Eks.	B	Z ⁿ (≠ H)	Smp. (°C)	Isomeri [] _D (c=0,5) (2)
135	C=O	Z ² =OH	222-224	
136	C=O	Z ⁴ =OH	228-230	
137	C=O	Z ² =Z ⁵ =OH	265-267	
138	C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =CH ₃	215-217	Racemat
139	C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =CH ₃	173-174	(+)-form
140	C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =CH ₃	173-174	(-)-form
141	C=O	Z ² =OH, Z ⁴ =F	240-242	
142	C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =F	201-202	
143	C=O	Z ⁴ =OH, Z ² =F	242-243	
144	C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =Cl	220-221	
145	CH ₂	Z ² =OH, Z ⁵ =F	156-157	Racemat
146	CH ₂	Z ² =OH, Z ⁵ =F	157-159	+23,5
147	CH ₂	Z ² =OH, Z ⁵ =F	157-159	-18,7
148	C=O	Z ² =OH, Z ⁴ =Br	224-226	Racemat
149	C=O	Z ³ =NO ₂ , Z ⁴ =OH	167-169	Racemat
150	C=O	Z ³ =Cl, Z ⁴ =OH	168-169	Racemat
151	C=O	Z ³ =Br, Z ⁴ =OH	105	Racemat

- (1) De optisk aktive forbindelser oppført i tabell 13 atskilles analogt med eksempel 102
- (2) I metanol

5 Eksempel 152

5-[4-(3-fluorfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetyl-valeroylamino]-ftalid

66 mg (3-fluor-4-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-4-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid omrøres med 126 mg
 10 kaliumkarbonat og 108 mg 5-klor-1-fenyl-1H-tetrazol i 3 ml dimetylformamid i 16 timer. Dimetylformamidet avdestilleres i vakuum, og resten deles mellom 1 N saltsyre og etylacetat. Etter vask med vann tørkes etylacetatfasen (Na_2SO_4) og inndampes, og resten kromatograferes på kiselgel med heksan/etyl-
 15 acetat (1:1). Produktet hydreres i 10 ml metanol med 30 mg palladium/karbon (10 %). Etter fjerning av katalysatoren og inndamping av løsningsmidlet kromatograferes produktet på kiselgel med heksan/etylacetat (1:1). Det oppnås 49 mg 5-[4-(3-fluorfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-4-2-trifluormetylvaleroyl-
 20 amino]-ftalid, smp. 157 °C.

Ved racematspalting analogt med eksempel 102 oppnås (+)-formen med smp. 140-141 °C, og (-)-formen med smp. 141 °C.

Eksempel 153

25 5-[2-hydroksy-4-metyl-4-(3-tolyl)-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid

Forbindelsen fremstilles analogt med det foregående eksempel fra 57 mg 5-[2-hydroksy-4-(2-hydroksy-5-metylphenyl)-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid, smp. 152-153 °C.

30 Ved racematspalting analogt med eksempel 102 oppnås (+)-formen med smp. 148-149 °C, og (-)-formen med smp. 145-146 °C.

Eksempel 154

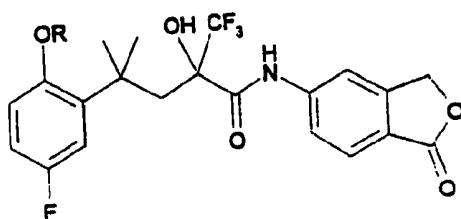
35 5-[4-(5-fluor-2-etoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-4-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid

44 mg 5-[4-(5-fluor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-4-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid omrøres i 1 ml

dimetylformamid med 28 mg kaliumkarbonat og 50 mg etyljodid i 24 timer ved romtemperatur. Blandingen tilsettes deretter vann, ekstraheres med etylacetat, den organiske fase vaskes med vann, tørkes (Na_2SO_4), og etter avdamping av løsningsmidlet oppnås 35 mg 5-[4-(5-fluor-2-etoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-4-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid, smp. 108 °C.

Forbindelsene oppført i tabell 14 fremstilles analogt med eksempel 154.

Tabell 14



Eks.	R	Smp. (°C)	Isomeri [α] _D (c=0,5) (2)
155	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	153-154	Racemat
156	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	152	Racemat
157	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	187-189	Racemat
158	CH_2CN	170-172	Racemat
159	$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	145	Racemat
160	$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	143	-131,5
161	$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	142-143	(+) - form

Eksempel 162

5-[4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid

22 mg 5-[2-hydroksy-4-(4-metoksyfenyl)-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid omrøres i 1,5 ml metanol med 20 mg N-klorsuksinimid i 5 timer. Blandingen fordeles i isvann, natriumhydrogenkarbonatløsning og etylacetat, etylacetatfasen tørkes og inndampes. På denne måten oppnås 20 mg 5-[4-(3-brom-4-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluor-

metylvaleroylamino]-ftalid, som etter omkrystallisering fra isopropyleter har et smeltepunkt på 189-191 °C.

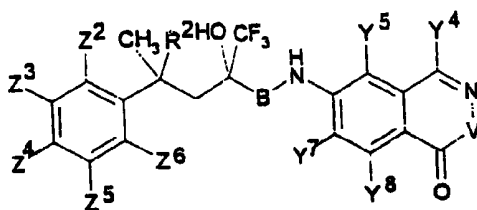
5 5-[4-(3-klor-4-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluor-metylvaleroylamino]-ftalid

Fremstilles fra 5-[4-(3-klor-4-metoksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino]-ftalid ved eterspaltning analogt med eksempel 134, smp. 105 °C.

10 2,3-benzoksazinon- og ftalazinonderivatene oppført i tabell 15 ble fremstilt etter den foregående fremgangsmåte.

Tabell 15

15



20

Eks.	R ²	V	Z ⁿ (≠ H)	B	Y ⁿ (≠ H)	Smp. (°C)	Isomeri [] _D (c=0,5) (2)
163	H	O		C=O	Y ⁴ =CH ₃	165-166	Racemat
164	H	O		C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	159-160	Racemat
165	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ =CH ₃	185	+162
166	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ =CH ₃	184-185	-182
167	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	148-153	Racemat
168	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	159-160	+173
169	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	159-160	-175
170	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =CH ₃	161-163	Racemat
171	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =CH ₃	173-175	-54,7 (4)
172	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =CH ₃	173-175	+52,2
173	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	164	Racemat
174	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	190-191	(+)-form

175	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	190-191	-161,3 (CHCl ₃)
176	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	165	Racemat
177	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	188-189	(+) - form
178	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	187-188	-132,8 (CHCl ₃)
179	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	126-128	Racemat
180	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	170-171	-147,4
181	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	171	(+) - form
182	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =Cl	C=O	Y ⁴ =CH ₃	182-184	Racemat
183	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =Cl	C=O	Y ⁴ =CH ₃	198-199	(+) - form
184	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =Cl	C=O	Y ⁴ =CH ₃	197-198	-90,2
185	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	206-207	Racemat
186	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	194-198	(-) - form
187	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	196-198	-122,2 (CHCl ₃)
188	CH ₃	O	Z ⁴ =CH ₃	C=O	Y ⁴ =CH ₃	222-223	Racemat
189	CH ₃	O	Z ⁴ =CH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	187-188	Racemat
190	CH ₃	O	Z ⁴ =CH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	160	-63,7
191	CH ₃	O	Z ⁴ =CH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	160	(+) - form
192	CH ₃	O	Z ⁴ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	188-190	Racemat
193	CH ₃	O	Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	219-220	Racemat
194	CH ₃	O	Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	231-233	-49,3
195	CH ₃	O	Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	231-233	(+) - form
196	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ =CF ₃	175-183	
197	CH ₃	NH		C=O	Y ⁴ =CH ₃		
198	CH ₃	NCH ₃		C=O	Y ⁴ =CH ₃		

199	CH ₃	O	Z ² =OH Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	234-236	Racemat
200	CH ₃	O	Z ² =OH Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	232-234	(-)-form
201	CH ₃	O	Z ² =OH Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	232-234	-34,1
202	CH ₃	O	Z ² =OH Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	248-250	Racemat
203	CH ₃	O	Z ³ =NO ₂ Z ⁴ =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =CH ₃	215-217	Racemat
204	H	O		CH ₂	Y ⁴ =CH ₃	148-149	Racemat
205	CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ =CH ₃	132-133	Racemat
206	CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ =C ₂ H ₅	121-122	Racemat

(1) De optisk aktive forbindelser oppført i tabell 15 ble atskilt analogt med eksempel 102

(2) I metanol

5 Eksempel 207

5-(2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino)benz-[1.2.5]oksadiazol

Forbindelsen ble analogt med eksempel 41 fremstilt fra 2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylvaleriansyre og 5-aminobenz[1.2.5]oksadiazol, smp. 192 °C.

Eksempel 208

5-(2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino)benzo-[1.2.5]tiadiazol

Forbindelsen ble analogt med eksempel 41 fremstilt fra 2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylvaleriansyre og 5-aminobenzo[1.2.5]tiadiazol, smp. 166-167 °C.

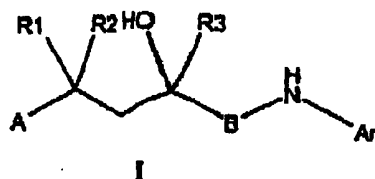
Eksempel 209

6-(2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino)-1-metylbenzotriazol

Forbindelsen ble analogt med eksempel 41 fremstilt fra 2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylvaleriansyre og 6-amino-1-metylbenzotriazol, smp. 194-196 °C.

P a t e n t k r a v

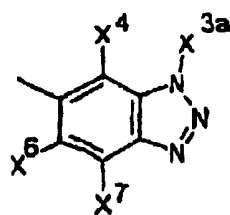
- 5 1. Forbindelser med generell formel I



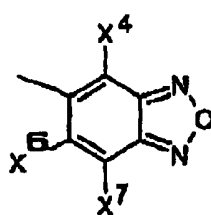
k a r a k t e r i s e r t v e d a t:

- 15 R^1 og R^2 er like eller forskjellige og betegner et hydrogen-atom, en C_1 - C_5 -alkylgruppe eller et halogenatom, og betegner dessuten sammen med C-atomet i kjeden en ring med til sammen 3-7 ledd,
- R^3 betegner en C_1 - C_5 -alkylgruppe eller en delvis eller fullstendig fluorert C_1 - C_5 -alkylgruppe,
- 20 A betegner en mono- eller bisyklisk, aromatisk ring som eventuelt er substituert med én eller flere rester utvalgt fra halogenatomer, C_1 - C_5 -alkylgrupper, C_2 - C_5 -alkenylgrupper, $CR^5=CR^6R^7$, der R^5 , R^6 og R^7 er like eller forskjellige og betegner uavhengig av hverandre
- 25 hydrogenatomer eller C_1 - C_5 -alkylgrupper, hydroksylgrupper, hydroksylgrupper som bærer en C_1 - C_{10} -acylgruppe, en C_3 - C_{10} -karbalkoksyalkylgruppe, en C_2 - C_5 -cyanalkylgruppe, en usubstituert eller substituert C_3 - C_{10} -allylgruppe, en usubstituert eller
- 30 substituert C_3 - C_{10} -propargylgruppe, en C_2 - C_5 -alkoksyalkylgruppe, eller en C_1 - C_5 -alkylgruppe som er delvis eller fullstendig substituert med fluoratomer, eller som er valgt fra cyano- eller nitrogruppen, C_1 - C_5 -alkoksygrupper, C_1 - C_5 -alkyltiogru-
pper, mono- eller
- 35 disubstituerte C_1 - C_{10} -aminogru-
pper eller delvis eller fullstendig fluorerte C_1 - C_5 -alkylgrupper,
- B betegner en karbonyl- eller en CH_2 -gruppe, og

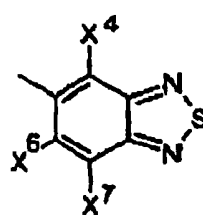
Ar betegner et ringsystem udvalgt fra gruppen med de generelle delformler 2-11,



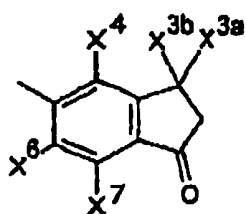
2



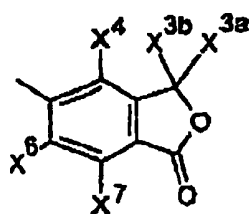
3



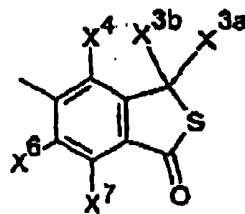
4



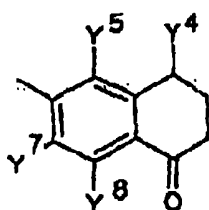
5



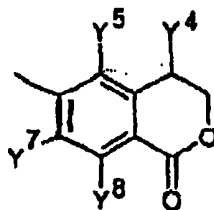
6



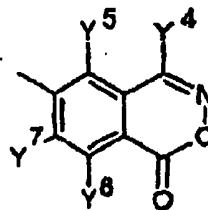
7



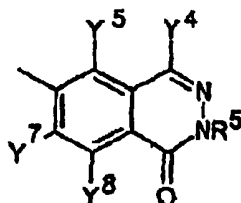
8



9



10



11

hvor

- 10 restene X^{3a} , X^4 , X^6 , X^7 (i delformel 2), X^4 , X^6 , X^7 (i delformlene 3 og 4), X^{3a} , X^{3b} , X^4 , X^6 , X^7 (i delformlene 5, 6 og 7) eller Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (i delformlene 8, 9, 10 og 11) er like eller forskjellige og er utvalgt fra hydrogenatomer, C_1 - C_5 -alkylgrupper som kan inneholde ytterligere en hydroksylgruppe
- 15 som eventuelt er foretret med en C_1 - C_5 -alkylgruppe eller foretret med en C_1 - C_5 -alkanoylgruppe, delvis eller fullstendig fluorerte C_1 - C_5 -alkylgrupper, C_2 - C_5 -alkenylgrupper, $CR^5=CR^6R^7$, der R^5 , R^6 og R^7 har de ovenfor angitte betydninger, alkynylgrupper $C\equiv CR^5$, der R^5 har den ovenfor angitte betydning,
- 20 restene X^{3a} og X^{3b} kan dessuten sammen med C-atomet i det benzokondenserte ringsystem 5, 6 eller 7 danne en ring med til sammen 3-7 ledd, så vel som at dessuten restene X^4 , X^6 , X^7 (i delformlene 2, 3, 4, 5, 6 og 7) eller Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (i delformlene 8, 9, 10 og 11) er utvalgt fra halogenatomer,
- 25 hydroksylgrupper, C_1 - C_5 -alkoksygrupper eller C_1 - C_5 -alkanoylgrupper, og dessuten, i tilfellet der B betegner en CH_2 -gruppe, de fysiologisk tolererte saltene av forbindelsene med generell formel I med syrer.

30

2. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at de foreligger i form av racemat- eller diastereomerblandingen.

35

3. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at de foreligger i form av separate optiske isomerer.

4. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at R^1 og R^2 er like eller forskjellige og betegner et hydrogenatom, en metyl- eller etylgruppe, og betegner dessuten sammen med C-atomet i kjeden en syklopropylring.
5. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at R^3 betegner en C_1 - C_5 -perfluoralkylgruppe.
- 10 6. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at A betegner en benzen-, naftalen- eller tiofenring som eventuelt er substituert med én eller flere rester utvalgt fra fluoratomer, kloratomer, brom-
15 atomer, metylgrupper, etylgrupper, vinylgrupper, hydroksylgrupper, metoksygrupper, etoksygrupper.
7. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at X^{3a} betegner et
20 hydrogenatom eller en C_1 - C_5 -alkylgruppe.
8. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at X^{3a} og X^{3b} er like eller forskjellige og betegner et hydrogenatom eller en C_1 - C_5 -
25 alkylgruppe.
9. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at X^4 , X^6 og X^7 er like eller forskjellige og betegner uavhengig av hverandre et
30 hydrogenatom eller et halogenatom.
10. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at Y^4 betegner en C_1 - C_5 -alkylgruppe eller en C_1 - C_5 -perfluoralkylgruppe.
- 35 11. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at Y^5 , Y^7 og Y^8 er like eller forskjellige og betegner uavhengig av hverandre et hydrogenatom eller et halogenatom.

5 12. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^1 og R^2 er like eller forskjellige og betegner et hydrogenatom, en metyl- eller etylgruppe, og betegner dessuten sammen med C-atomene i kjeden en syklopropylring, og R^3 betegner en C_1 - C_5 -perfluoralkyl-
 10 gruppe, A betegner en benzen-, naftalen- eller tiofenring som eventuelt er substituert med én eller flere rester utvalgt fra fluoratomer, kloratomer, bromatomer, metylgrupper, etylgrupper, vinylgrupper, hydroksylgrupper, metoksygrupper, etoksygrupper, og der X^{3a} betegner enten et hydrogenatom eller
 15 en C_1 - C_5 -alkylgruppe, eller der X^{3a} og X^{3b} er like eller forskjellige og betegner et hydrogenatom eller en C_1 - C_5 -alkylgruppe, og X^4 , X^6 og X^7 er like eller forskjellige og betegner uavhengig av hverandre et hydrogenatom eller et halogenatom, eller Y^4 betegner en C_1 - C_5 -alkylgruppe eller en C_1 -
 20 C_5 -perfluoralkylgruppe, og Y^5 , Y^7 og Y^8 er like eller forskjellige og betegner uavhengig av hverandre et hydrogenatom eller et halogenatom, og der alle de andre substituenten har betydningene angitt for formel I.

25 13. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Ar betegner et ring-system med delformel 6.

14. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Ar betegner et ring-
 30 system med delformel 7.

15. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Ar betegner et ring-system med delformel 10.

35

16. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Ar betegner et ring-system med delformel 11.

17. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1,
karakteriseret ved at de er:

- 4-brom-5-(2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetyl-
5 valeroylamino)-ftalid,
- 6-brom-5-(2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetyl-
valeroylamino)-ftalid,
- 5-(2-hydroksy-4-metyl-2-pentafluoretyl-4-fenyl-
valeroylamino)-ftalid,
- 10 5-[2-hydroksy-4-(3-metoksyfenyl)-4-metyl-2-trifluor-
metylvaleroylamino]-ftalid,
- 5-[2-hydroksy-4-(4-metoksyfenyl)-4-metyl-2-trifluor-
metylvaleroylamino]-ftalid,
- 5-[2-hydroksy-4-(2-hydroksyfenyl)-4-metyl-2-trifluor-
15 metylvaleroylamino]-ftalid,
- 5-[4-(2-fluorfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluor-
metylvaleroylamino]-ftalid,
- 5-[4-(4-fluorfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluor-
metylvaleroylamino]-ftalid,
- 20 5-[4-(4-klorfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluor-
metylvaleroylamino]-ftalid,
- 5-[4-(4-bromfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluor-
metylvaleroylamino]-ftalid,
- 5-[2-hydroksy-4-metyl-4-(4-tolyl)-2-trifluormetyl-
25 valeroylamino]-ftalid,
- 5-[2-hydroksy-4-metyl-4-(3-tolyl)-2-trifluormetyl-
valeroylamino]-ftalid,
- 5-[4-(4-cyanfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-trifluor-
metylvaleroylamino]-ftalid,
- 30 5-[4-(3,4-dimetylphenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-tri-
fluormetylvaleroylamino]-ftalid,
- 5-[4-(3,5-dimetylphenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-tri-
fluormetylvaleroylamino]-ftalid,
- 5-[2-hydroksy-4-(2-metoksy-5-metylphenyl)-4-metyl-2-
35 trifluormetylvaleroylamino]-ftalid,
- 5-[4-(5-klor-2-hydroksyfenyl)-2-hydroksy-4-metyl-2-
trifluormetylvaleroylamino]-ftalid,

5- [4- (5-fluor-2-hydroksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

5- [2-hydroksy-4- (2-hydroksy-5-metylfenyl) -4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

5 5- [4- (5-fluor-2-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

5- [4- (2-fluor-4-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

10 5- [4- (3-fluor-4-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

5- (2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetyl-valeroylamino) -ftalid,

5- [2-hydroksy-4- (2-metoksyfenyl) -4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

15 5- [4- (5-klor-2-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

5- (2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylpentylamino) -ftalid,

20 5- (2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylpentylamino) -ftalid,

5- [4- (4-fluorfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentylamino] -ftalid,

5- [4- (5-fluor-2-hydroksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylpentylamino] -ftalid,

25 6-acetyl-5- (2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino) -ftalid,

5- [4- (3-fluor-4-hydroksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

30 5- [4- (3-fluorfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -ftalid,

6- (3-hydroksy-3-metyl-1-butynyl) -5- (2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino) -ftalid,

6- (2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetylvaleroylamino) -4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on,

35 6- (2-hydroksy-4-metyl-4-fenyl-2-trifluormetyl) -2,3-benzoksazin-1-on,

4-etyl-6- (2-hydroksy-4-fenyl-2-trifluormetylpentylamino) -2,3-benzoksazin-1-on,

4-etyl-6- [2-hydroksy-4- (2-metoksyfenyl) -4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -2,3-benzoksazin-1-on,

6- [2-hydroksy-4- (2-metoksyfenyl) -4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on,

5 4-etyl-6- [2-hydroksy-4-metyl-4- (4-metylphenyl) -2-trifluormetylvaleroylamino] -2,3-benzoksazin-1-on,

6- [4- (4-bromfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -4-etyl-2,3-benzoksazin-1-on,

4-etyl-6- [4- (5-fluor-2-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -2,3-benzoksazin-1-on,

6- [4- (5-fluor-2-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on,

1- (4-nitro-3-trifluormetylanilino) -4-fenyl-2-trifluormetyl-2-pentanol,

15 1- (4-nitro-3-trifluormetylanilino) -4-fenyl-2-trifluormetyl-2-pentanol,

5- (2-hydroksy-4,4-dimetyl-2-trifluormetyl-5-heksenoylamino) -ftalid,

5- [2-hydroksy-3- (1-fenylsyklopropyl) -2-trifluormetylpropionylamino] -ftalid,

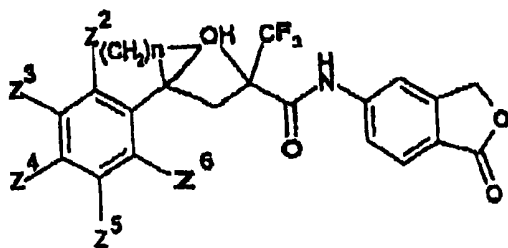
5- [2-hydroksy-3- (1-fenylsyklobutyl) -2-trifluormetylpropionylamino] -ftalid,

5- [2-hydroksy-3- (1-fenylsykloheksyl) -2-trifluormetylpropionylamino] -ftalid,

25 6- (2-hydroksy-2,4-dimetyl-4-fenylvaleroylamino) -4-metyl-2,3-benzoksazin-1-on,

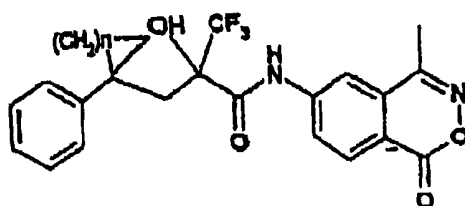
5- [4- (3-klor-4-metoksyfenyl) -2-hydroksy-4-metyl-2-trifluormetylvaleroylamino] -ftalid.

30 18. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakteriseret ved at de er forbindelsene



n	Z ⁿ ($\neq$ H)	Isomeri
1		Racemat
1		(+)-enantiomer
1		(-)-enantiomer
1	3-F	Racemat
1	2-Cl	Racemat
1	4-Cl	Racemat
1	4-Cl	(+)-enantiomer
1	4-Cl	(-)-enantiomer
1	2-Br	Racemat
1	3-Br	Racemat
1	2,4-Cl ₂	Racemat
1	2-OCH ₃	(+)-enantiomer
1	2-OCH ₃	(-)-enantiomer
1	3-OCH ₃	Racemat
1	3-CF ₃	Racemat
2		Racemat
2		(+)-enantiomer
2		(-)-enantiomer
3		(+)-enantiomer
3	4-CH ₃	Racemat
4		Racemat
4		(+)-enantiomer
4		(-)-enantiomer

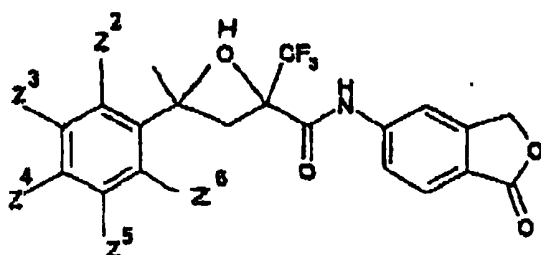
- s 19. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakteriseret ved at de er forbindelsene



n	Isomeri
1	Racemat
1	(+)-enantiomer
	(-)-enantiomer
2	Racemat
4	Racemat
4	(+)-enantiomer
4	(-)-enantiomer

;

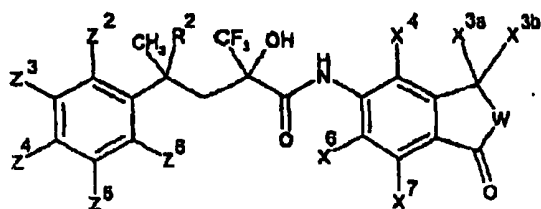
20. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakteriseret ved at de er forbindelsene



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

;

21. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakteriseret ved at de er forbindelsene



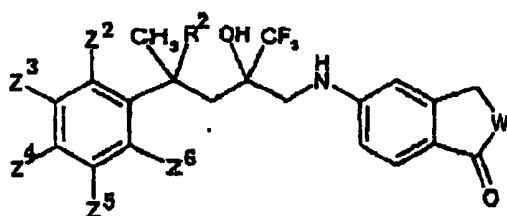
R^2	W	$X^n (\neq H)$	$Z^n (\neq H)$	Isomeri
H	O	$X^{3a}/X^{3b} = H/CH_3$		Diast.-bland.
H	O	$X^{3a}=H$ $X^{3b}=CH_3$		(+) - form
H	O	$X^{3a}=H$ $X^{3b}=CH_3$		(-) - form
H	O	$X^{3a}=CH_3$ $X^{3b}=H$		(+) - form
H	O	$X^{3a}=CH_3$ $X^{3b}=H$		(-) - form
H	O	$X^{3a}=C_2H_5$		
H	O	$X^{3a}=CH=CH_2$		
H	O	$X^{3a}=CH=CH_2-CH_3$		
H	O	$X^{3a}=CF_3$		
H	O	$X^{3a}=X^{3b}=CH_3$		
H	O	$X^{3a}=X^{3b}=C_2H_5$		
H	O	$X^{3a}+X^{3b} = (CH_2)_4$		
H	O	$X^4=Br$		
CH ₃	O			
CH ₃	O	$X^4=Br$		
CH ₃	O		$Z^2=CH_3$	Racemat
CH ₃	O		$Z^2=CH_3$	(+) - form
CH ₃	O		$Z^2=CH_3$	(-) - form
CH ₃	O		$Z^4=CH_3$	
CH ₃	O		$Z^3=Z^4=CH_3$	Racemat
CH ₃	O		$Z^3=Z^4=CH_3$	(+) - form
CH ₃	O		$Z^3=Z^4=CH_3$	(-) - form
CH ₃	O		$Z^3=Z^5=CH_3$	Racemat
CH ₃	O		$Z^3=Z^5=CH_3$	(+) - form
CH ₃	O		$Z^3=Z^5=CH_3$	(-) - form
CH ₃	O		$Z^3/Z^4 = (CH_2)_3$	
CH ₃	O		$Z^3/Z^4 =$ -CH=CH- CH=CH-	
CH ₃	O		$Z^4=F$	
CH ₃	O		$Z^4=Cl$	
CH ₃	O		$Z^4=Br$	

CH ₃	O		Z ² =OCH ₃	Racemat
CH ₃	O		Z ⁴ =OCH ₃	
CH ₃	O		Z ² =Z ⁵ =OCH ₃	
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =CH ₃	Racemat
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =CH ₃	(+) - form
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =CH ₃	(-) - form
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁴ =F	
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =F	
CH ₃	O		Z ⁴ =OCH ₃ Z ² =F	
CH ₃	O		Z ⁴ =OCH ₃ Z ³ =F	
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =Cl	Racemat
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =Cl	(+) - form
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁵ =Cl	(-) - form
H	S			
CH ₃	S			
H	CH ₂			
H	O-CH ₂ (3)			
CH ₃	O		Z ⁴ =CH=CH ₂	Racemat
CH ₃	O		Z ⁴ =CN	Racemat
CH ₃	O		Z ⁴ =COCH ₃	Racemat
CH ₃	O		Z ⁴ =CONH ₂	Racemat
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁴ =Br	Racemat
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁴ =Br	(+) - enantiomer

CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁴ =Br	(-) - form
CH ₃	O		Z ² =Br Z ⁴ =OCH ₃	Racemat
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ Z ⁴ =CN	Racemat
CH ₃	O		Z ³ =NO ₂ Z ⁴ =OCH ₃	Racemat
CH ₃	O		Z ² =COCH ₃ Z ⁴ =CH (CH ₃) ₂	Racemat
CH ₃	O		Z ³ =COCH ₃ Z ⁴ =OCH ₃	Racemat

22. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakteriseret ved at de er forbindelsene

5



10

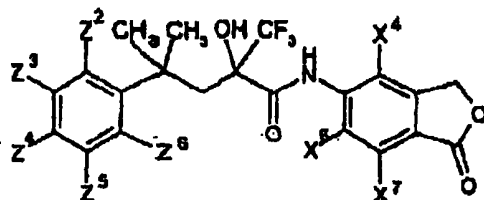
15

R ²	W	Z ⁿ (≠ H)	Isomeri
H	O		Racemat
H	O		(+) - form
H	O		(-) - form
CH ₃	O		Racemat
CH ₃	O		(+) - form
CH ₃	O		(-) - form
CH ₃	O	Z ⁴ =F	Racemat
CH ₃	O	Z ⁴ =F	(+) - form
CH ₃	O	Z ⁴ =F	(-) - form

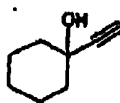
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =F	
H	CH ₂		
H	OCH ₂ (3)		

23. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakteriseret ved at de er forbindelsene

5



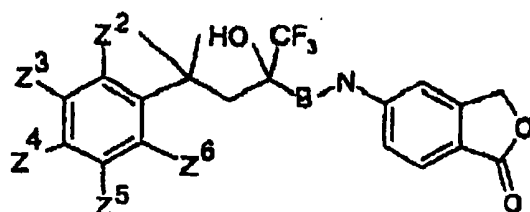
10

X ⁿ (≠ H)	Z ⁿ (≠ H)
X ⁴ =CH=CH ₂	
X ⁶ =CH=CH ₂	
X ⁶ =C(OC ₂ H ₅)=CH ₂	
X ⁶ =C≡C-CH ₂ OH	
X ⁶ =C ₆ H ₅	
X ⁶ = 	
X ⁶ =C ₆ H ₄ OCH ₃ (p-)	
	Z ³ =CH=CH ₂
	Z ³ =C ₂ H ₅
	Z ³ =COCH ₃
	Z ³ =CN
	Z ⁴ =CH=CH ₂
	Z ⁴ =COCH ₃

15

24. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakteriseret ved at de er forbindelsene

5

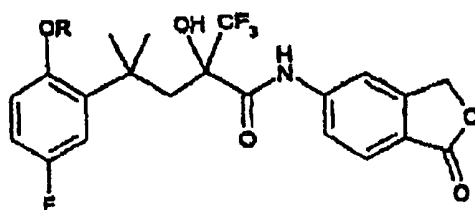


B	Z ⁿ (≠ H)	Isomeri
C=O	Z ² =OH	
C=O	Z ⁴ =OH	
C=O	Z ² =Z ⁵ =OH	
C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =CH ₃	Racemat
C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =CH ₃	(+) - form
C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =CH ₃	(-) - form
C=O	Z ² =OH, Z ⁴ =F	
C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =F	
C=O	Z ⁴ =OH, Z ² =F	
C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =Cl	
CH ₂	Z ² =OH, Z ⁵ =F	Racemat
CH ₂	Z ² =OH, Z ⁵ =F	(+) - form
CH ₂	Z ² =OH, Z ⁵ =F	(-) - form
C=O	Z ² =OH, Z ⁴ =Br	Racemat
C=O	Z ³ =NO ₂ , Z ⁴ =OH	Racemat
C=O	Z ³ =Cl, Z ⁴ =OH	Racemat
C=O	Z ³ =Br, Z ⁴ =OH	Racemat

10

25. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at de er forbindelsene

15

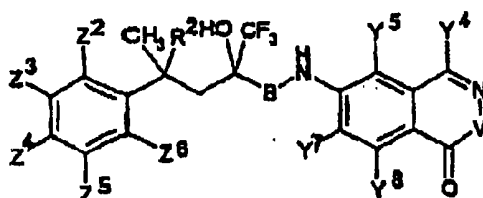


R	Isomeri
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Racemat
$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Racemat
$\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}_2$	Racemat
CH_2CN	Racemat
$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	Racemat
$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	(-) - form
$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	(+) - form

5

26. Forbindelser med generell formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at de er forbindelsene

10



15

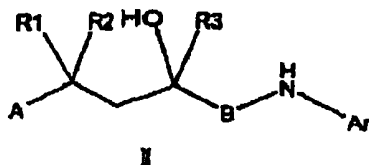
R^2	V	$\text{Z}^n (\neq \text{H})$	B	$\text{Y}^n (\neq \text{H})$	Isomeri
H	O		$\text{C}=\text{O}$	$\text{Y}^4=\text{CH}_3$	Racemat
H	O		$\text{C}=\text{O}$	$\text{Y}^4=\text{C}_2\text{H}_5$	Racemat
CH_3	O		$\text{C}=\text{O}$	$\text{Y}^4=\text{CH}_3$	(+) - form
CH_3	O		$\text{C}=\text{O}$	$\text{Y}^4=\text{CH}_3$	(-) - form
CH_3	O		$\text{C}=\text{O}$	$\text{Y}^4=\text{C}_2\text{H}_5$	Racemat
CH_3	O		$\text{C}=\text{O}$	$\text{Y}^4=\text{C}_2\text{H}_5$	(+) - form
CH_3	O		$\text{C}=\text{O}$	$\text{Y}^4=\text{C}_2\text{H}_5$	(-) - form
CH_3	O	$\text{Z}^2=\text{OCH}_3$	$\text{C}=\text{O}$	$\text{Y}^4=\text{CH}_3$	Racemat
CH_3	O	$\text{Z}^2=\text{OCH}_3$	$\text{C}=\text{O}$	$\text{Y}^4=\text{CH}_3$	(-) - form

CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =CH ₃	(+) - form
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	Racemat
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	(+) - form
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	(-) - form
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	Racemat
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	(+) - form
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =F	C=O	Y ⁹ =CH ₃	(-) - form
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	Racemat
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	(-) - form
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	(+) - form
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =Cl	C=O	Y ⁴ =CH ₃	Racemat
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =Cl	C=O	Y ⁴ =CH ₃	(+) - form
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =Cl	C=O	Y ⁴ =CH ₃	(-) - form
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	Racemat
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	(+) - form
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	(-) - form
CH ₃	O	Z ⁴ =CH ₃	C=O	Y ⁴ =CH ₃	Racemat
CH ₃	O	Z ⁴ =CH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	Racemat
CH ₃	O	Z ⁴ =CH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	(-) - form
CH ₃	O	Z ⁴ =CH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	(+) - form
CH ₃	O	Z ⁴ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	Racemat
CH ₃	O	Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	Racemat
CH ₃	O	Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	(-) - form
CH ₃	O	Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	(+) - form
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ =CH ₃	
CH ₃	NH		C=O	Y ⁴ =CH ₃	
CH ₃	NCH ₃		C=O	Y ⁴ =CH ₃	
CH ₃	O	Z ² =OH, Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	Racemat
CH ₃	O	Z ² =OH, Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	(+) - form
CH ₃	O	Z ² =OH, Z ⁵ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	(-) - form
CH ₃	O	Z ² =OH, Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁹ =CH ₃	Racemat
CH ₃	O	Z ³ =NO ₂ , Z ⁴ =OCH ₃	C=O	Y ⁹ =CH ₃	Racemat
H	O		CH ₂	Y ⁴ =CH ₃	Racemat
CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ =CH ₃	Racemat
CH ₃	O		CH ₂	Y ⁹ =C ₂ H ₅	Racemat

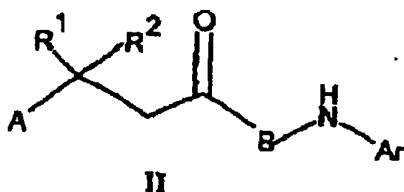
k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder minst én forbindelse med generell formel I ifølge krav 1, så vel som en farmasøytisk forenlig bærer.

28. Anvendelse av forbindelser med generell formel I ifølge krav 1 for fremstilling av farmasøytiske preparater.

29. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med generell formel I,



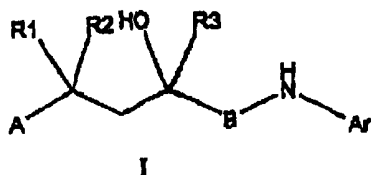
der A, B, Ar, R¹, R² og R³ er som definert i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at en karbonylforbindelse med generell formel II



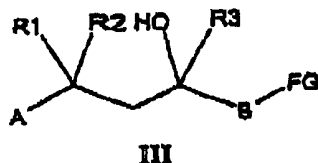
der A, B, Ar, R¹ og R² er som definert i formel I blir reagert med en forbindelse med generell formel R³-SiMe₃, der R³ er som definert i generell formel I i nærvær av en katalysator, eller med en alkyl-metallforbindelse, for eksempel et Grignard-reagens eller et litiumalkyl, for å få en forbindelse med generell formel I.

30. Fremgangsmåte ifølge krav 29, k a r a k t e r i s e r t v e d at katalysatoren er et fluorsalt eller et alkalimetallkarbonat.

31. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med generell formel I



10
der A, B, Ar, R¹, R² og R³ er som definert i krav 1, karakterisert ved at en forbindelse med generell formel III



der A, B, R¹, R² og R³ er som definert i

20 generell formel I og FG er en gruppe som forsvinner, blir reagert med en forbindelse med formel Ar-NH-R¹¹ der R¹¹ er et hydrogenatom eller en C₁-C₅-alkanoylgruppe og Ar er som definert i generell formel I, og R¹¹ radikalet blir deretter, hvis nødvendig, fjernet.

25 32. Fremgangsmåte ifølge krav 31,

karakterisert ved at gruppen som forsvinner I forbindelsen med generell formel III er et klor-, brom- eller jodatom, et tosylat- eller mesylatradikal eller et C₁-C₄-perfluoralkylsulfonyloksyradikal.

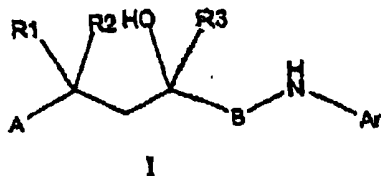
30

33. Fremgangsmåte ifølge krav 32,

karakterisert ved at forbindelsen med generell formel III er et syreklorid dannet som et intermediate fra den tilsvarende karboksylsyren.

35

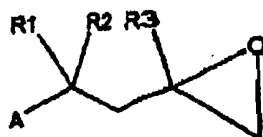
34. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med generell formel I,



5

der A, Ar, R^1 , R^2 og R^3 er som definert i krav 1, og B er en -
CH₂-gruppe,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t en forbindelse med
10 generell formel IV



15

IV

der A, R^1 , R^2 og R^3 er som definert i formel I, blir reagert
med en forbindelse med formel Ar-NH- R^{11} , der R^{11} og Ar er som
20 definert i krav 23, og der R^{11} -radikalet deretter, hvis
nødvendig, blir fjernet.