

1) CO7D 249/18

CO7D 249/18



EE 199900548 A



(11) EE 199900548 A

(51) Int. Cl.7: C07D 249/18
A61K 31/41
C07D 271/12
C07D 285/10
C07C 235/26
A61K 31/16
C07D 307/88
A61K 31/365
C07D 333/72
A61K 31/38
C07D 311/76
C07D 265/02
A61K 31/535
C07D 237/32
A61K 31/502

(12) PATENDITAOTLUS

(21) Patenditaotluse number: P 199900548

(85) Rahvusvahelise patendi-
taotluse siseriiklikku
faasi esitamise kuupäev: 29.11.1999

(86) Rahvusvahelise patendi-
taotluse number: PCT/EP98/03242

(86) Rahvusvahelise patendi-
taotluse esitamise kuupäev: 02.06.1998

(43) Patenditaotluse
avaldamise kuupäev: 15.06.2000

(30) Prioriteediantmed: 30.05.1997
DE 19723722.3

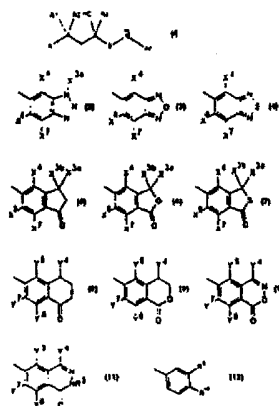
(71) Patenditaotleja:
Schering Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin, DE

(72) Leiutise autorid:
Manfred Lehmann
Lutherstrasse 13, D-12305 Berlin, DE
Klaus Schöllkopf
Kurstrasse 6, D-14129 Berlin, DE
Peter Strehlke
Droysenstrasse 10A, D-10629 Berlin, DE
Nikolaus Heinrich
Sponholzstrasse 8, D-12159 Berlin, DE
Karl-Heinrich Fritzeimer
Rohrweihstrasse 32, D-13505 Berlin, DE
Hans-Peter Muhn
Markgrafenstrasse 61, D-13465 Berlin, DE
Rolf Krattenmacher
Am Seeschloss 3, D-13467 Berlin, DE

(74) Patendivolinik:
Juta-Maris Uustalu
OÜ Lasvet
Lai 10, 10133 Tallinn, EE

(54) Gestageense ja androgeense segatoimega mittesteroidsed (hetero) tsükliiliselt asendatud atsüülaniliidid

(57) Käesolev leiutis käsitleb mittesteroidseid gestageene üldvalemiga (I), milles R¹ ja R² on ühesugused või erinevad ja on vesinikuaatom, C₁-C₅-alküülrühm või halogeeniaatom, lisaks võivad need koos ahela C-aatomiga moodustada 3-7-liikmelise tsükli, R³ on C₁-C₅-alküülrühm või osaliselt või täielikult fluoritud C₁-C₅-alküülrühm, A on vajaduse korral asendatud mono- või bitsükliiline aromaadne tsükkel, esterühm -COOR⁴, alkenüülrühm -CR⁵=CR⁶R⁷, alküüülrühm -C≡CR⁵ või osaliselt või täielikult fluoritud C₁-C₅-alküülrühm, B on karbonüül- või CH₂rühm ja Ar on ringsüsteem, mis on valitud üldiste osavalemite (2-11) hulgast, lisaks juhul, kui B üldvalemis I on CH₂-rühm, on Ar täiendavalt fenüülrühm osavalemiga (12). Uued ühendid on väga tugeva afiinsusega gestageenireseptori suhtes. Kontratseptiivsetes preparaates võivad neid kasutada kas ükski või kombinatsioonis östrogeenidega. Lisaks võib neid kasutada endometrioosi ravis. Koos östrogeenidega võib neid kasutada preparaates günekoloogiliste haiguste raviks. Neid võib kasutada premenstruaalsete vaevuste ravis ning asendusteraapias. Androgeense toime tõttu võib neid kasutada ka meeste fertiilsuse kontrollimiseks, meeste HRT-s ning androloogiliste sündroomide ravis.



(57) The invention relates to non-steroidal gestagens of general formula (I), wherein R¹ and R² are the same or different and stand for a hydrogen atom, a C₁-C₅ alkyl group or a halogen atom, or together with the C atom of the chain stand for a ring with 3-7 units, R³ means a C₁-C₅ alkyl group or a partially or fully fluorinated C₁-C₅ alkyl group, A stands for an optionally substituted mono- or bi-cyclic aromatic ring, an ester group -COOR⁴, an alkenyl group -CR⁵=CR⁶R⁷, an alkynyl group -C≡CR⁵ or for a partially or fully fluorinated C₁-C₅ alkyl group, B means a carbonyl group or a CH₂ group and Ar is a ring system selected from the group of general partial formulae (2-11). When B represents a CH₂ group in general formula (I), Ar additionally means a phenyl radical of partial general formula (12). The novel compounds display a very strong affinity to the gestagen receptor. They can be used on their own or in combination with oestrogen's in contraceptive preparations. They can also be used in the treatment of endometriosis. They can be used with oestrogen's in preparations for the treatment of gynaecological disorders. They can also be used to treat pre-menstrual complaints and in substitution therapy. Their androgen activity enables them to be used for male fertility control, male HRT and to treat andrological syndromes.

EE 199900548 A

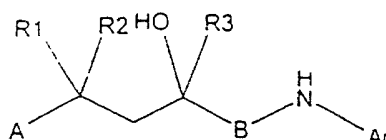
**GESTAGEENSE JA ANDROGEENSE SEGATOIMEGA MITTESTEROIDSED
(HETERO)TSÜKLILISELT ASENDATUD ATSÜÜLANILIIDID**

5 Käesolev leiutis käsitleb kõrge gestageense aktiivsusega mit-
testeroidseid ühendeid.

Arvukate gestageense toimega steroidsete ühendite kõrval on
tuntud ka gestageenid, mis ei ole steroidid (näiteks EP
10 0 253 500 B1 ja WO 94/01412, vrđl J. Med. Chem. 38 (1995)
4878).

Käesolev leiutis kirjeldab ühendeid üldvalemiga I

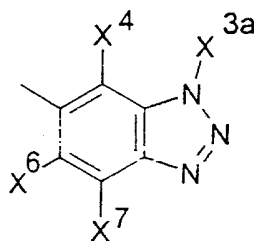
15



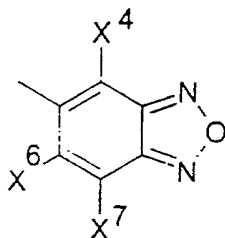
milles

20 R^1 ja R^2 on ühesugused või erinevad ja on vesinikuaatom, C_1 - C_5 -
alküülrühm või halogeeniaatom, lisaks võivad need koos
ahela C-aatomiga moodustada 3-7-liikmelise tsükli,
 R^3
on C_1 - C_5 -alküülrühm või osaliselt või täielikult fluoritud
 C_1 - C_5 -alküülrühm,
25 A on mono- või bitsükliline aromaatne tsükkel, milles on
vajaduse korral üks või mitu asendusrühma, mis on valitud
halogeeniaatomite, C_1 - C_5 -alküülrühmade, C_2 - C_5 -alkenüülrüh-
made $-CR^5=CR^6R^7$, milles R^5 , R^6 ja R^7 on ühesugused või eri-
nevad ning on üksteisest sõltumatult vesinikuaatomid või
30 C_1 - C_5 -alküülrühmad, hüdroksüülrühmade, hüdroksüülrühmade,
mis on seotud C_1 - C_{10} -atsüül-, C_3 - C_{10} -karbalkoksüül-, C_2 -
 C_5 -tsüanoalküül-, C_3 - C_{10} -asendamata või asendatud allüül-,
 C_3 - C_{10} -asendamata või asendatud propargüül-, C_2 - C_5 -alkok-
süül- või osaliselt või täielikult fluoritud C_1 - C_5 -
alküülrühmaga, tsüano- või nitrorühmade, C_1 - C_5 -alkoksü-,
35 C_1 - C_5 -alküültio-, mono- või diasendatud C_1 - C_{10} -amino- või
osaliselt või täielikult fluoritud C_1 - C_5 -alküülrühmadega
asendatud mono- või bitsükliliste aromaatsete ringsüs-
teemide hulgast,

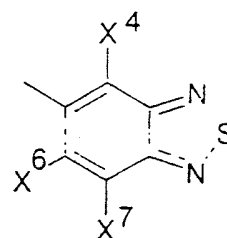
on esterrühm $-COOR^4$, milles R^4 on C_1-C_5 -alküülrühm,
 on alkenüülrühm $-CR^5=CR^6R^7$, milles R^5 , R^6 ja R^7 on ühesu-
 gused või erinevad ning on üksteisest sõltumatult vesi-
 niku- või halogeeniaatomid, arüül- või C_1-C_5 -alküülrühmad,
 5 on alküülrühm $-C\equiv CR^5$, milles R^5 on vesinikuaatom või C_1-
 C_5 -alküülrühm,
 on osaliselt või täielikult fluoritud C_1-C_5 -alküülrühm,
 B on karbonüül- või CH_2 -rühm, ja
 Ar on ringsüsteem, mis on valitud üldiste osavalemite 2-11
 10 hulgast



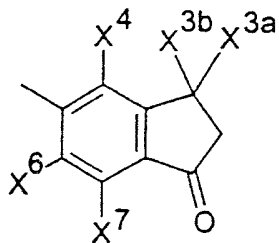
2



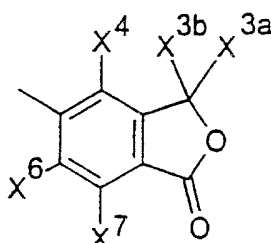
3



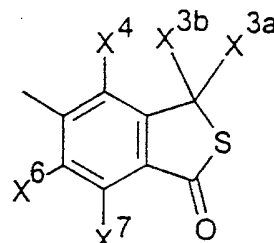
4



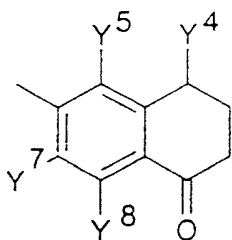
5



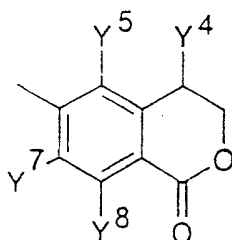
6



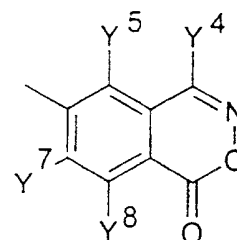
7



8

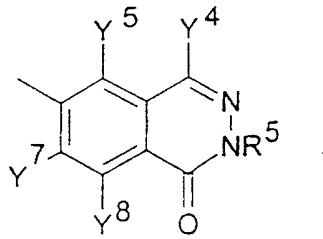


9



10

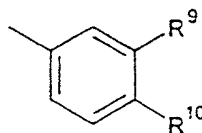
3



11

5

milles
 10 rühmad X^{3a} , X^4 , X^6 , X^7 (osavalemis 2), X^4 , X^6 , X^7 (osavale-
 mites 3 ja 4), X^{3a} , X^{3b} , X^4 , X^6 , X^7 (osavalemites 5, 6 ja 7)
 või Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (osavalemites 8, 9, 10 ja 11) on ühesu-
 gused või erinevad ja on valitud vesinikuaatomite, C_1 - C_5 -
 alküülrühmade, mis võivad täiendavalt sisaldada vajaduse
 15 korral veel C_1 - C_5 -alküülrühmaga eeterdatud või C_1 - C_5 -al-
 kanoüülrühmaga esterdatud hüdroksüülrühma, osaliselt või
 täielikult fluoritud C_1 - C_5 -alküülrühmi või C_2 - C_5 -alkenüül-
 rühmi,
 - $CR^5=CR^6R^7$ -rühmade, milles R^5 , R^6 ja R^7 on ülalmainitud tä-
 20 hendusega, alkünüülrühmade $-C\equiv CR^5$, milles R^5 on ülalmaini-
 tud tähendusega, hulgast,
 rühmad X^{3a} ja X^{3b} võivad koos bensokondenseeritud ringsüs-
 teemi 5, 6 või 7 süsinikuaatomiga moodustada 3-7-lülilise
 tsükli,
 25 lisaks võivad rühmad X^4 , X^6 , X^7 (osavalemites 2, 3, 4, 5, 6
 ja 7) või Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (osavalemites 8, 9, 10 ja 11) olla
 valitud halogeeniaatomite, hüdroksüül-, C_1 - C_5 -alkoksü-
 või C_1 - C_5 -alkanoüüloksürühmade hulgast,
 lisaks juhul, kui B üldvalemis I on CH_2 -rühm, võib Ar ol-
 30 la täiendavalt fenüülrühm osavalemiga 12



12

35

milles R^9 ja R^{10} on ühesugused või erinevad ja on tsüano-
rühm, nitrorühm, halogeeniaatom, C_1-C_5 -alküülrühm, C_1-C_5 -
alkoksürühm, osaliselt või täielikult fluoritud C_1-C_5 -al-
küülrühm, C_1-C_5 -alküültiorühm, C_1-C_5 -alküülsulfinüülrühm
5 või C_1-C_5 -alküülsulfonüülrühm,
samuti juhul, kui B on CH_2 -rühm, ühendite üldvalemiga I
füsioloogiliselt vastuvõetavad happeliitsoolad.

Leiutisele vastavad ühendid erinevad tuntud mittesteroidsetest
10 gestageense toimega ühenditest üldvalemi I parempoolses arüül-
tuumas olevate asendusrühmade poolest. Käesolevates ühendites
on Ar bensokondenseeritud bitsükliline süsteem, kuna EP
0 253 500 B1 põhjal tuntud struktuurilt lähimates ühendites
asub selles kohas ühe-, kahe- või kolmekordselt asendatud
15 fenüültuum.

Leiutisele vastavad ühendid üldvalemiga I võivad asümmeetria-
tsentri olemasolust tingituna esineda erinevate stereoisomee-
ridena. Käesoleva leiutise alasse kuuluvad nii ratsemaadid kui
20 ka eraldatud stereoisomeerid.

Ühendites üldvalemiga I määratletud asendusrühmadel on all-
järgnevad tähendused.

25 C_1-C_5 -alküülrühmad võivad olla metüül-, etüül-, propüül-, iso-
propüül-, butüül-, isobutüül-, tert-butüül- või pentüül-, 2,2-
dimetüülpropüül- või 3-metüülbutüülrühm. Eelistatav on me-
tüül- või etüülrühm.

30 Halogeeniaatom võib olla fluori-, kloori-, broomi- või joodi-
aatom. Eelistatav on siinkohal fluor, kloor või broom.

Kui R^1 ja R^2 moodustavad koos ahela C-aatomiga 3-7-lülilise
tsükli, siis on see näiteks tsüklopropüül-, -butüül-, -pen-
35 tüül- või -heksüültsükkel. Eelistatav on tsüklopropüültsükkel.

Osaliselt või täielikult fluoritud C_1 - C_5 -alküülrühmadena tulevad kõne alla perfluoritud ülalmainitud alküülrühmad, neist eelkõige trifluorometüül- või pentafluoroetüülrühm, samuti osaliselt fluoritud alküülrühmad, näiteks 5,5,5,4,4-pentafluoropentüül- või 5,5,5,4,4,3,3-heptafluoropentüülrühm.

C_2 - C_5 -alkenüülrühm võib olla näiteks vinüül-, allüül- või 2,3-dimetüül-2-propenüülrühm. Juhul, kui aromaatses rühmas A on asendusrühmaks alkenüülrühm, on selleks eelistatavalt vinüül- rühm.

C_2 - C_5 -karbalkoksüalküülrühm võib olla näiteks karboksümetüül-, tert-butoksümetüül- või etoksümetüülrühm, eelistatavad on kaks esimesena nimetatud rühma.

15

C_2 - C_5 -tsüanoalküülrühma esindajatena olgu nimetatud tsüanometüül- ning 1- ja 2-tsüanoetüülrühm, eelistatav on tsüanometüülrühm.

C_3 - C_{10} -allüülrühm on eelistatavalt asendamata allüülrühm. Asendatud allüülrühmana olgu nimetatud näiteks 1-metüülallüül-, 1,1-dimetüülallüül-, 2-metüülallüül-, 3-metüülallüül-, 2,3-dimetüülallüül-, tsinnamüül- ja 3-tsükloheksüülallüülrühm.

C_3 - C_{10} -propargüülrühma esindajate näideteks on asendamata propargüül-, metüülpropargüül-, 3-metüülpropargüül-, 3-fenüülpropargüül- või 3-tsükloheksüülpropargüülrühm, eelistatav on asendamata propargüülrühm.

C_2 - C_5 -alkoksüalküülrühm võib olla näiteks metoksümetüül-, etoksümetüül- või 2-metoksümetüülrühm.

C_1 - C_5 -alkoksürühma esindajad on valitud metoksü-, etoksü-, propoksü-, isopropoksü-, butoksü-, isobutoksü-, tert-butoksü- või pentoksü-, 2,2-dimetüülpropoksü- või 3-metüülbutoksürühmade hulgast. Eelistatav on metoksü- või etoksürühm.

C_1 - C_5 -perfluoroalkoksürühmad on ülaltoodud C_1 - C_5 -alkoksürühmadele vastavad perfluoritud rühmad.

Mono- või bitsükliline aromaatne tsükkel A, mis võib olla 5 asendatud, on karbotsükliline või heterotsükliline arüülrühm.

Esimesel juhul on tegemist näiteks fenüül- või naftüülrühmaga, eelistatavalt fenüülrühmaga.

10 Heterotsükliline rühm võib olla näiteks monotsükliline heterotsükliline rühm, näiteks tienüül-, furüül-, püranüül-, pürrolüül-, imidasolüül-, pürasolüül-, püridüül-, pürasinüül-, pürimidinüül-, püridasinüül-, tiasolüül-, oksasolüül-, furasaniüül-, pürrolinüül-, imidasolinüül-, pürasolinüül-, tiasoli-
15 nüül-, triasolüül-, tetrasolüülrühm, samuti ka kõikvõimalikud isomeerid heteroaatomi asendi suhtes. Heteroarüülrühmana A on eelistatav tienüülrühm.

Esterrühmas $-COOR^4$ on R^4 eelistatavalt C_1 - C_5 -alküülrühmana metüül-, etüül-, propüül- või isopropüülrühm.
20

Hüdroksüülrühmade eeterdamisel tulevad C_1 - C_5 -alküülrühmana kõne alla mainitud alküülrühmad, esmajoones metüül- ja etüülrühm.

25

Hüdroksüülrühmade esterdamiseks tulevad C_1 - C_5 -alkanoüülrühmana kõne alla formüül-, atsetüül-, propionüül-, butürüül-, isobutürüül-, valerüül- või isovalerüül- või pivaloüülrühm, eelistatav on atsetüülrühm.

30

Hüdroksüülrühmade esterdamisel võivad C_1 - C_{10} -atsüülrühmade näideteks olla ülalnimetatud alkanooüülrühmad, eelistatavalt jällegi atsetüülrühm või bensoüül-, toluüül-, fenüülatsetüül-, akrüloüül-, tsinnamoüül- või tsükloheksüülkarbonüülrühm.

35

Kui X^{3a} ja X^{3b} moodustavad koos bensokondenseeritud tsüklilise süsteemi C-aatomiga 3-7-liikmelise tsükli, siis on see näiteks

tsüklopropüül-, -butüül-, -pentüül- või -heksüültsükkel.
Eelistatav on tsüklopropüültsükkel.

X^4 , X^6 , X^7 , Y^4 , Y^5 , Y^7 või Y^8 korral tuleb C_1 - C_5 -alkanoüüloksürüh-
5 mana kõne alla formüüloksü-, atsetoksü-, propionüüloksü-, bu-
türüüloksü-, isobutürüüloksü-, valerüüloksü- või isovalerüül-
oksürühm, eelistatav on atsetoksürühm.

C_1 - C_5 -alküültio-, C_1 - C_5 -alküülsulfinüül- või C_1 - C_5 -alküülsulfo-
10 nüülrühmas olevaks C_1 - C_5 -alküülrühmaks võivad olla ülalmainitud
 C_1 - C_5 -alküülrühmad.

Juhul, kui ühendid üldvalemiga I ($B = -CH_2-$) esinevad soola-
dena, võivad need olla vesinikkloriidi, sulfaadi, nitraadi,
15 tartraadi või bensoaadi kujul.

Kui leiutisele vastavad ühendid esinevad ratseemiliste segu-
dena, võib neid spetsialistidele tuntud ratsemaatide lahuta-
mise meetoditega lahutada puhasteks optiliselt aktiivseteks
20 vormideks. Näiteks on võimalik ratseemilisi segusid lahutada
puhasteks isomeerideks kromatografeerimisega optiliselt ak-
tiivsel kandjal (CHIRALPAK AD®). Samuti on võimalik ühendi
üldvalemiga I ratseemilise segu vaba hüdroksüülrühma esterda-
mine optiliselt aktiivse happega ja saadud diastereoisomeer-
25 sete estrite lahutamisel fraktsioneeriva kristallimise või
kromatografeerimisega ning lahutatud estrite seebistamisega
saada iga kord optiliselt puhtaid isomeere. Optiliselt ak-
tiivse happena võib kasutada näiteks mandelhapet, kampersul-
foonhapet või viinhapet.

30

Käesolevale leiutisele vastavalt on eelistatavad sellised
ühendid üldvalemiga I, milles

R^1 ja R^2 on ühesugused või erinevad ning on vesinikuaatom, me-
tüül- või etüülrühm, samuti võivad nad koos ahela C-aato-
35 miga moodustada tsüklopropüültsükli, ja/või

R^3 on C_1 - C_5 -perfluoroalküülrühm, ja/või

- A on benseeni-, naftaleeni- või tiofeenitsükkel, mis on vajaduse korral asendatud ühe või mitme asendusrühmaga, mis on valitud fluori-, kloori-, broomiaatomite, metüül- või etüülrühmade, $(CH_2)_n$ -rühma ($n = 3, 4, 5$), mis koos
- 5 aromaatses rühmas A 2 naabruses paikneva C-aatomiga moodustab $(n+2)$ -liikmelise tsükli, mis võib olla ka küllastumata, vinüül-, hüdroksüül-, metoksü- ja etoksürühmade hulgast, ja/või kas
- X^{3a} on vesinikuaatom või C_1-C_5 -alküülrühm või
- 10 X^{3a} ja X^{3b} on ühesugused või erinevad ja on vesinikuaatom või C_1-C_5 -alküülrühm ja/või
- X^4 , X^6 ja X^7 on ühesugused või erinevad ja on üksteisest sõltumatult vesiniku- või halogeeniaatom ja/või
- Y^4 on C_1-C_5 -alküül- või C_1-C_5 -perfluoroalküülrühm ja/või
- 15 Y^5 , Y^7 ja Y^8 on ühesugused või erinevad ja on üksteisest sõltumatult vesiniku- või halogeeniaatom, ning teised asendusrühmad on kõik valemi I juures toodud tähendusega.
- 20 Lisaks on eelistatavad sellised ühendid üldvalemiga I, milles Ar on ringsüsteem osavalemiga 6, 7, 10 või 11.

Leiutisele vastavalt on eriti eelistatavad alljärgnevalt nimetatud ühendid:

- 25 4-bromo-5-(2-hüdroksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)ftaliid,
6-bromo-5-(2-hüdroksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)ftaliid,
- 30 5-(2-hüdroksü-4-metüül-2-pentafluoroetüül-4-fenüülvaleroüülamino)ftaliid,
5-[2-hüdroksü-4-(3-metoksüfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliid,
5-[2-hüdroksü-4-(4-metoksüfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüül-
- 35 valeroüülamino]ftaliid,
5-[2-hüdroksü-4-(2-hüdroksüfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliid,

- 5-[4-(2-fluorofenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
5-[4-(4-fluorofenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
5 5-[4-(4-klorofenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
5-[4-(4-bromofenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
5-[2-hüdroksü-4-metüül-4-(4-tolüül)-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
10 5-[2-hüdroksü-4-metüül-4-(3-tolüül)-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
5-[4-(4-tsüanofenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
15 5-[4-(3,4-dimetüülfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
5-[4-(3,5-dimetüülfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
5-[2-hüdroksü-4-(2-metoksü-5-metüülfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
20 5-[4-(5-kloro-2-hüdroksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
5-[4-(5-fluoro-2-hüdroksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
25 5-[2-hüdroksü-4-(2-hüdroksü-5-metüülfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
5-[4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
5-[4-(2-fluoro-4-metoksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
30 5-[4-(3-fluoro-4-metoksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
5-(2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino)ftaliid,
35 5-[2-hüdroksü-4-(2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,

- 5-[4-(5-kloro-2-metoksüfenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliid,
5-(2-hüdrosü-4-fenüül-2-trifluorometüülpentüülamino) ftaliid,
5-(2-hüdrosü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülpentüülami-
5 no) ftaliid,
5-[4-(4-fluorofenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-2-trifluorometüül-
pentüülamino]ftaliid,
5-[4-(5-fluoro-2-hüdrosüfenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-2-tri-
fluorometüülpentüülamino]ftaliid,
10 6-atsetüül-5-(2-hüdrosü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüül-
valeroüülamino) ftaliid,
5-[4-(3-fluoro-4-hüdrosüfenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-2-tri-
fluorometüülvaleroüülamino]ftaliid,
5-[4-(3-fluorofenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-2-trifluorometüülva-
15 leroüülamino]ftaliid,
6-(3-hüdrosü-3-metüül-1-butünüül)-5-(2-hüdrosü-4-metüül-4-
fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino) ftaliid,
6-(2-hüdrosü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülami-
no)-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oon,
20 6-(2-hüdrosü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülami-
no)-4-trifluorometüül-2,3-bensoksasiin-1-oon,
4-etüül-6-(2-hüdrosü-4-fenüül-2-trifluorometüülpentüülamino)-
2,3-bensoksasiin-1-oon,
4-etüül-6-[2-hüdrosü-4-(2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-trifluo-
25 rometüülvaleroüülamino]-2,3-bensoksasiin-1-oon,
6-[2-hüdrosü-4-(2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüül-
valeroüülamino]-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oon,
4-etüül-6-[2-hüdrosü-4-metüül-4-(4-metüülfenüül)-2-trifluoro-
metüülvaleroüülamino]-2,3-bensoksasiin-1-oon,
30 6-[4-(4-bromofenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-2-trifluorometüülva-
leroüülamino]-4-etüül-2,3-bensoksasiin-1-oon,
4-etüül-6-[4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-2-
trifluorometüülvaleroüülamino]-2,3-bensoksasiin-1-oon,
6-[4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-2-trifluo-
35 rometüülvaleroüülamino]-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oon,
1-(4-nitro-3-trifluorometüülanilino)-4-fenüül-2-trifluorome-
tüül-2-pentanool,

- 1-(4-nitro-3-trifluorometüülanylino)-4-fenüül-2-trifluorometüül-2-pentanool,
 5-(2-hüdroksü-4,4-dimetüül-2-trifluorometüül-5-heksenöüülamino)ftaliid,
 5-[2-hüdroksü-3-(1-fenüültsüklopropüül)-2-trifluorometüülpropionüülamino]ftaliid,
 5-[2-hüdroksü-3-(1-fenüültsüklobutüül)-2-trifluorometüülpropionüülamino]ftaliid,
 5-[2-hüdroksü-3-(1-fenüültsükloheksüül)-2-trifluorometüülpropionüülamino]ftaliid,
 6-(2-hüdroksü-2,4-dimetüül-4-fenüülvaleroüülamino)-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oon,
 5-[4-(3-kloro-4-metoksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliid.

15

Edaspidi on eelistatavad tabelites 7 kuni 15 toodud ühendid.

Kõik mainitud ühendid on eriti eelistatavad optiliste anti-poodide või eraldatud diastereomeeride kujul.

20

Uued ühendid ilmutavad küüliku emakahomogenisaadist pärineva tsütosooli ning võrdlusaine ³H-progesterooni kasutamisel gestageeniretseptori seondumistestis gestageense toime kohta tugevat kuni väga tugevat afiinsust gestageeniretseptori suhtes (vaata tabelit 1).

25

Lisaks gestageensele toimele, mis on väljendunud erineva tugevusega olenevalt konkreetsest ühendist üldvalemiga I, on uutel ühenditel samuti suuremal või vähemal määral väljendunud afiinsus androgeeniretseptori suhtes. Androgeense toime määramiseks tehti androgeeniretseptori seondumistest, kasutades roti eesnäärmehomogenisaadist pärinevat tsütosooli ning ³H-metüültrienoolooni kui võrdlusainet.

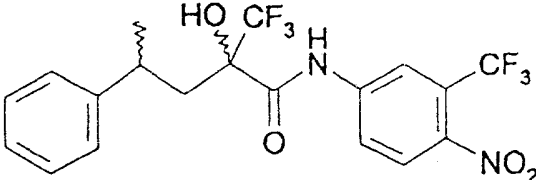
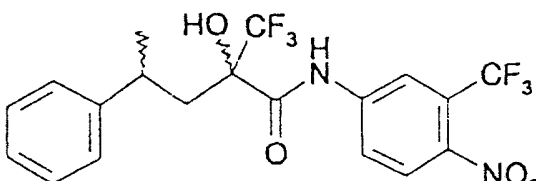
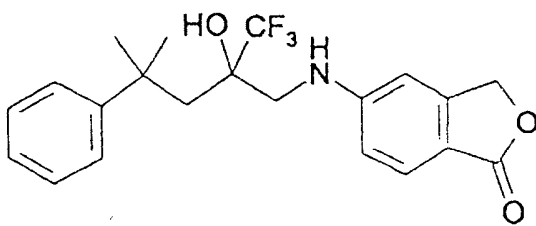
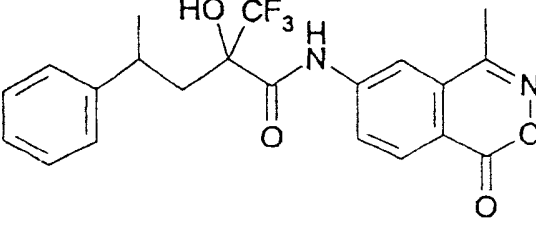
35

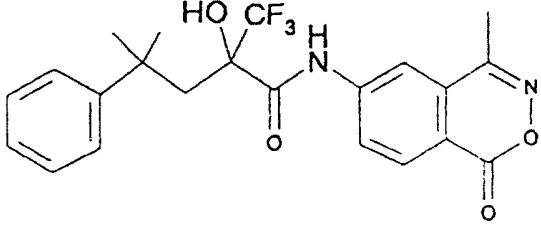
Seega kujutavad uued ühendid EP 0 253 500 B1-st tuntud gestageensete ühenditega võrreldes täiesti uuelaadseid segaprofiil-

liga ühendeid, milles on ühinenud gestageenne ja androgeenne toime.

Leiutisele vastavate ühendite üldvalemiga I korral esinevad 5 kõik kolm alljärgnevat võimalikku juhtu, mida saab käesoleva leiutise raamides klassifitseerida progesteroniretseptori (KF_{Prog}) ja androgeeniretseptori (KF_{Andro}) konkurentsifaktori alusel järgmiselt.

10 Tabel 1

Näide nr	Struktuur	Konkurentsifaktor (Võrdlusaine ^3H -progesteron)
15 (*) (sulamis- tempera- tuur 141- 142 °C)		17
20 (*) (sulamis- tempera- tuur 161 °C)		2,0
65		0,17
104		0,1

Näide nr	Struktuur	Konkurentsifaktor (Võrdlusaine ³ H-progesteroon)
106		0,55

(*) EP 0 253 500 B1, näide 2

5

1) Tugevama gestageense ja nõrgemini väljendunud androgeense toimega ühendid ($KF_{Prog} < 1$ ja $KF_{Andro} > 5$);

2) Tugevama androgeense ja nõrgemini väljendunud gestageense toimega ühendid ($KF_{Andro} < 5$ ja $KF_{Prog} > 1$);

3) Selgelt väljendunud gestageense ja selgelt väljendunud androgeense toimega ühendid ($KF_{Prog} < 1$ ja $KF_{Andro} < 5$).

15 Leiutisekohaseid uusi ühendeid saab kasutada erinevatel meditsiinilistel või farmatseutilistel eesmärkidel sõltuvalt klassifikatsioonist punktide 1, 2 või 3 alusel.

Klassi 1 kuuluvate tugevama gestageense ja vähem väljendunud androgeense toimega ühendite puhul on tegemist väga efektiivsete gestageenidega, mis sobivad parenteraalse ja ka peroraalse manustamise korral raseduse säilitamiseks analoogiliselt juba tuntud arvukate gestageensete ühenditega. Kombineerituna östrogeeniga on võimalikud kombineeritud preparaadid, mida saab kasutada kontratseptiooniks ning klimakteeriumist tingitud vaevuste korral.

Tugeva gestageense toime tõttu saab uusi üldvalemiga I ja klassi 1 kuuluvaid ühendeid kasutada kontratseptiooniks kas

eraldi või kombinatsioonis östrogeenidega. Neid uusi ühendeid saab aga kasutada ka kõikides käesoleval ajal gestageenide jaoks tuntud kasutusvaldkondades (vaata näiteks "Kontrazeption mit Hormonen" (Hormoonkontratseptioon), Hans-Dieter Taubert ja Herbert Kuhl, Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, 1995).

Sobivad annused on määratavad tavalisel viisil, näiteks määrates raseduse säilitamistestis bioekvivalentsust tuntud gestageeni spetsiifilise kasutamise suhtes kogusena, mis on kontratseptiooniks bioekvivalentne 30 kuni 150 μg levonorgestreeliga.

Kontratseptiooniks ette nähtud preparaatides on klassi 1 kuuluvate leiutisele vastavate preparaatide eelistatav päevane annus 0,01 kuni 2 mg.

Kontratseptiooniks ette nähtud preparaatides manustatakse gestageenselt ja östrogeenselt toimivad toimeained koos eelistatavalt peroraalselt. Päevane annus manustatakse eelistatavalt ühe korraga.

Östrogeenidena tulevad kõne alla kõik looduslikud ja sünteetilised östrogeenselt toimivad ühendid.

25

Looduslikud östrogeenid on eelistatavalt östradiool ning ka selle pikemalt toimivad estrid nagu näiteks valeraat jne, või östrool.

Eelistatavalt võib nimetada siiski sünteetilisi östrogeene, nagu etünüülöstradiool, $14\alpha,17\alpha$ -etano-1,3,5(10)-östratrieen-3,17 β -diol (WO 88/01275), $14\alpha,17\alpha$ -etano-1,3,5(10)-östratrieen-3,16 $\alpha,17\beta$ -triool (WO 91/08219) või östradiooli 15,15-dialküülderivaadid, eelkõige 15,15-dimetüülöstradiool (WO 95/04070). Sünteetilise östrogeenina on eelistatav etünüülöstradiool.

Ka hiljuti tuntuks saanud östratrieen-3-amidosulfonaadid (WO 96/05216 ja WO 96/05217), mis on saadud östradioolist või etünüülöstradioolist ja mis paistavad silma madala hepaatilise östrogensusega, on sobivad östrogenidena kasutamiseks
5 koos klassi 1 kuuluvate ühenditega üldvalemiga I. Lõpuks olgu mainitud veel östraanrea $14\alpha,15\alpha$ -metüleensteroidid, eelkõige $14\alpha,15\alpha$ -metüleen- 17α -östradiool ja ka selle vastav 3-amidosulfonaatderivaat.

10 Östrogen manustatakse koguses, mis vastab 0,01 kuni 0,05 mg etünüülöstradioolile.

Uusi klassi 1 kuuluvaid ühendeid üldvalemiga I saab kasutada ka günekoloogiliste haiguste raviks mõeldud preparaates ja
15 asendusteraapias. Need leiutisele vastavad ühendid on oma soodsa toimeprofiili tõttu eriti sobivad premenstruaalsete vaevuste, nagu näiteks peavalu, depressioon, veepeetus ja mastodüünia ravis. Premenstruaalsete vaevuste ravis on päevane annus vahemikus 1 kuni 20 mg.

20

Analoogiliselt juba tuntud teiste gestogeenidega võib uusi ühendeid kasutada ka endometrioosi ravis.

Lõpuks võib neid uusi ühendeid kasutada ka gestageense komponendi hiljuti tuntuks saanud naistele mõeldud fertiilsust reguleerivates kompositsioonides, mis erinevad täiendava konkurentse progesterooniantagonisti kasutamise poolest (H. B. Croxatto ja A. M. Salvatierra, Female Contraception and Male Fertility Regulation, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel, vol. 2.
25 Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group, 1991, 245; WO 93/17686, WO 93/21927, US 5 521 166). Annused jäävad varem mainitud piiridesse, valmistamine võib toimuda nagu tavaliste OC-preparaatide korral. Täiendava konkurentse progesterooniantagonisti manustamine
30 võib seejuures toimuda ka järjestikusest.

Sellise üldvalemiga ühendeid, mis kuuluvad ülaltoodud klassi-
desse 2 ja 3, st ühendeid, millel on ülekaalus tugev andro-
geenne toime (androgeensed gestageenid), võib kasutada mees-
tele mõeldud fertiilsust reguleerivate farmatseutiliste pre-
5 paraatide valmistamiseks.

Praegusel ajal kontrollitakse mitmetes WHO uuringutes per-
oraalselt manustatava gestageeni (depoo-medroksüprogesteroon-
atsetaat, levonorgestreelester, tsüproteroonatsetaat) ja pa-
10 renteraalselt manustatava androgeeni (testosteronönanantaat)
kombinatsiooni kontratseptiivset toimet.

Vastandina sellele on käesolevate ühenditega võimalik tagada
meeste fertiilsuse reguleerimine ühe kas peroraalselt või
15 transdermaalselt manustatava annustamisvormi abil.

Lisaks saab leiutisele vastavaid androgeense toimega ühendeid
kasutada vanematele meestele mõeldud meeste HRT (Hormone Rep-
lacement Therapy - hormoonasendusravi) korral.

20

Neid ühendeid üldvalemiga I, mis kuuluvad pigem klassi 2, st
ühendeid, millel on märgatav androgeenne ja nõrgemini väljen-
dunud gestageenne toime, saab kasutada meeste hormoonteraa-
pias. Neist saab valmistada hüpergonadismi või meeste vilja-
25 tuse ja potentsihäirete raviks mõeldud preparaate.

Meeste fertiilsuse kontrollimiseks ja eespool mainitud andro-
geensete haigusnähtude ravis kasutatakse leiutisele vastavaid
ühendeid annustes, mis on toimelt ekvivalentsed WHO uuringutes
30 kasutatud testosteronönanantaadi kogustele või juba androgeen-
teraapias kasutatavate ühendite kogustele.

Toimelt ekvivalentsed on sellised kogused, mis androgeense
toime testis roti seemnepõiekeste ja/või eesnäärmele (Hersch-
35 bergeri test) on võrreldava toimega. Meeste HRT korral kasuta-
takse siiani asendusannusena testosteronönanantaati umbes 10 mg
päevas.

WHO poolt läbi viidavates meeste fertiilsuse reguleerimise uuringutes kasutatakse erinevaid testosteroonestreibid (önan-taataat, butsüklaat, undekanoaat) kogustes 10-30 mg päevas.

5 Siinkohal tuleb märkida, et üleminekud klasside 1, 2 ja 3 vahel, mis puudutavad leiutisele vastavate erinevate näidustus-te liigitust erinevatesse segaprofiilidesse 1, 2 ja 3, on eba-selged. Neid ühendeid, mis KF_{Prog} ja/või KF_{Andro} alusel on pigem antud KF-vahemiku piiri läheduses, võib takistusteta kasutada
10 ka naaberpiirkonna segaprofiili kuuluvate näidustuste korral.

Ühendid üldvalemiga I on osalise toimega ka glükokortikoidi-ja/või mineralokortikoidiretseptorile.

15 Farmatseutiliste preparaatide valmistamine uute ühendite baa-sil toimub tuntud viisil, mis seisneb toimeaine, vajaduse korral kombinatsioonis östrogeeniga, töötlemises galeenikas kasutatavate kandeainete, lahjendite, vajaduse korral maitse-korrigeerijaga jne, ning soovitud annustamisvormi viimises.

20

Eelistatava peroraalse manustamise korral tulevad kõne alla eelkõige tabletid, dražeed, kapslid, pillid, suspensioonid või lahused.

25 Parenteraalseks manustamiseks on eelkõige sobivad õlilahused, nagu näiteks lahused seesamõlis, riitsinusõlis ja puuvilla-õlis. Lahustuvuse parendamiseks võib kasutada solubiliseeri-vaid aineid, nagu näiteks bensüülbensoaat või bensüülalkohol.

30 Ühendeid üldvalemiga I võib manustada ka emakasisese toime-ainet pidevalt vabastava süsteemi (IntraUterineSystem = IUS, näiteks MIRENA®) abil, seejuures valitakse selline toimi-va(te) ühendi(te) vabastamiskiirus, et päevane vabanev annus jääb etteantud vahemikku. Leiutisele vastavaid aineid on või-
35 malik ka viia transdermaalsete süsteemide koosseisu ning see-ga manustada neid transdermaalselt.

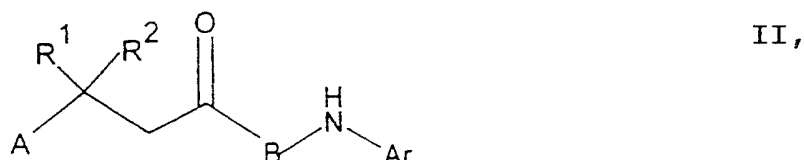
Leiutisele vastavaid ühendeid üldvalemiga I saab valmistada järgnevalt kirjeldatud viisil.

VALMISTAMISMEETOD

5

1. Karbonüülühendil üldvalemiga II

10

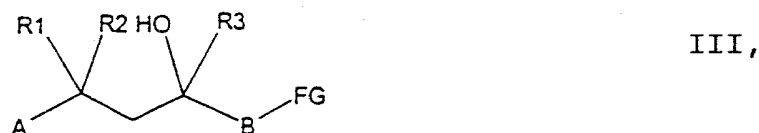


milles A, B, Ar, R¹ ja R² on valemi I korral toodud tähendusega, lastakse reageerida ühendiga üldvalemiga C_nF_{2n+1}-SR³, milles R³ on valemi I korral toodud tähendusega, kas katalüsaatori manulusel või alküülmetallühendiga, näiteks Grignardi reaktiiviga või alküüllitiumiga, saamaks ühendit valemiga I. Katalüsaatoritena sobivad fluoriidisoolad või aluselised üendid, näiteks leelismetalli karbonaadid (J. Amer. Chem. Soc. **111**, 393 (1989)).

20

2. Ühendil üldvalemiga III

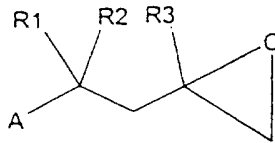
25



milles A, B, Ar, R¹, R² ja R³ on valemi I korral toodud tähendusega ja FG tähendab lahkuvat rühma, lastakse reageerida ühendiga Ar-NH-R¹¹, kusjuures R¹¹ on vesinikuaatom või C₁-C₅-atsüülrühm ning Ar on üldvalemi I korral toodud tähendusega, seejärel eraldatakse vajaduse korral rühm R¹¹ saamaks ühendit valemiga I. Ühend üldvalemiga III võib vajaduse korral moodustuda vaid vaheproduktina, st selleks võib olla vastavast karboksüülhappest vaheühendina tekkiv happekloriid. Lahkuva rühmana võib nimetada kloori- või broomiaatomit või tosülaatrühma.

35

3. Ühendil üldvalemiga IV



IV,

5

milles A, R¹, R² ja R³ on valemi I korral toodud tähendusega, lastakse reageerida ühendiga valemiga Ar-NH-R¹¹, milles R¹¹ ja Ar on ülaltoodud tähendusega, seejärel eemaldatakse vajaduse korral rühm R¹¹ saamaks ühendit valemiga I, milles B on CH₂-
10 rühm.

4. Ühendil valemiga I, mille rühmas A või rühmas Ar on rühmitus arüül-X, kusjuures "arüül" tähendab isotsüklilist või heterotsüklilist aromaatset ühendit, mis vastab valemi I
15 korral toodud definitsioonidele ja X on broomi- või kloori- aatom või rühm -O-SO₂R¹², milles R¹² on C₁-C₅-perfluoroalküül- rühm, lastakse tuntud meetoditel metallkatalüütiliselt reageerida ühendiga valemiga R¹³-Y, milles R¹³ on vajaduse korral asendatud arüül-, etenüül- või etünüülrühm ja Y on vesiniku-
20 aatom (J. Org. Chem. **43**, 2947 (1978)), rühm B on (O-R¹⁴)₂ (J. Org. Chem. **58**, 2201 (1993)) või Sn(R¹⁵)₃ (J. Org. Chem. **52**, 422 (1987)), milles R¹⁴ ja R¹⁵ on fenüülrühmad või C₁-C₅-alküülrühmad ning R¹⁴ võib olla ka vesinikuaatom, Mg-halogeen või leelismetalliaatom, saamaks ühendit valemiga arüül-R¹³.

25

5. Ühendis valemiga I, milles rühm A või Ar sisaldab alkoksü- või atsüüloksüasendusrühma, vabastatakse OH-rühm ja see eeterdatakse või esterdatakse vajaduse korral järgmises reaktsioonis, või pärast 1-fenüül-5-tetrasolüüleetriks üle-
30 viimist elimineeritakse see täielikult hüdrogeenimisega (J. Amer. Chem. Soc. **88**, 4271 (1966)).

Meetodi erinevatest variantidest sobivad 1. ja 2. kõikide üldvalemi I alla kuuluvate ühendite valmistamiseks.

35

3. variandi alusel on valmistatavad üendid üldvalemiga I, milles B on CH₂-rühm.

Meetodi 4. ja 5. variandiga saab juba olemasolevates ühendites valemiga I muuta funktsionaalrühmi.

Vastavalt ühele eelnevale meetodile valmistatud ühendites, milles A on vajaduse korral asendatud aromaadne tsükel, saab sellesse aromaatsesse rühma soovi korral tuntud meetoditega selektiivselt sisse viia asendusrühmi. Sellise meetodi näiteks on kordsete sidemetega ühendite katalüütiline hüdrogeenimine, nitreerimine ja halogeenimine.

10

Näidetes kasutatud lähteained valmistati järgmiselt.

LÄHTEAINETE VALMISTAMINE

15 4-metüül-4-fenüül-2-oksoalderjanhape

26,4 g magneesiumist ja 162 ml 2-metüül-2-fenüül-1-kloropropanist 150 ml etüületris valmistatud Grignardi lahusele lisatakse temperatuuril -30 °C tilkhaaval 600 ml oksaalhappe dietülestrit. 20 dietülestrit. 2 tunni pärast lisatakse see toatemperatuuril ammooniumkloriidi lahusele, ekstraheeritakse etüületriga, kuivatatakse (Na_2SO_4) ja destilleeritakse fraktsioneerivalt, saadakse 84 g etüülestrit (keemistemperatuur 115-120 °C / 0,03 hPa), mis lahustatakse 1 l metanoolis, lisatakse 25 1 M naatriumhüdrosiidi lahust ja segatakse toatemperatuuril 1,5 tundi. Pärast metanooli eemaldamist vaakumaurutamise jaotatakse jääk vee ja etüüleetri segus, veefaas hapestatakse vesinikkloriidhappega ja ekstraheeritakse etüületriga. Pärast kokkuaurutamist saadakse 57 g 4-metüül-4-fenüül-2-okso-30 palderjanhapet paksu õlina.

4,4-dimetüül-2-okso-5-hekseenhape

50 g 3,3-dimetüül-4-penteenhape metüülestrist saadakse 10% 35 kaaliumhüdrosiidiga seebistamisega õlina 36 g 3,3-dimetüül-4-penteenhapet. Tionüülkloriidiga segamisega (20 tundi, toatemperatuur) saadakse happekloriid, keemistemperatuur 59 °C /

30 hPa. 16 g seda ühendit segatakse 4 päeva jooksul 15 g trimetüülsilüülsüaniidi ja 0,16 g tsinkjodiidiga. Pärast destilleerimist saadakse 13 g 4,4-dimetüül-2-okso-5-hekseenhapenitriili, keemistemperatuur 75-85 °C / 30 hPa. 2 g sellest
5 koos 0,6 ml metanooliga 13 ml heksaanis küllastatakse jääga jahutamisel gaasilise vesinikkloriidiga ja segatakse 2 tunni pärast veega. Heksaanifaasist saadakse pärast kuivatamist (Na_2SO_4) ja kokkuaurutamist 0,558 g 4,4-dimetüül-2-okso-5-hekseenhappe metüülestrit, keemistemperatuur 48 °C / 0,003 hPa.
10 0,535 g sellest seebistatakse 1,3 ml 3 N naatriumhüdrosiidi lahusega, seejuures saadakse 0,32 g 4,4-dimetüül-2-okso-5-hekseenhapet kollaka vedelikuna.

3-(1-fenüülsüklobutüül)-2-okso-propioonhape

15

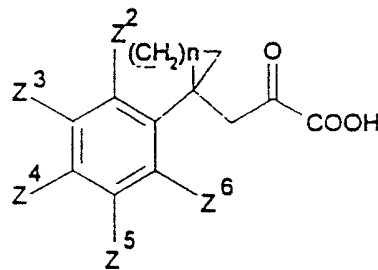
70 ml toluenis lahustatud 10 g 1-fenüülsüklobutaankarbonitriili segatakse 56 ml diisobutüülalumiiniumhüdriidiga toluenis (1,2 M) temperatuuril -72 kuni -69 °C. 4 tunni pärast lisatakse temperatuuril -75 °C tilkhaaval 30 ml etüülatsetaati.
20 ti. Pärast soojenemist toatemperatuurini lisatakse täiendavalt etüülatsetaati ja vett. Filtritakse läbi diatomiidi, orgaaniline faas eraldatakse, kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku. Pärast kromatografeerimist silikageelil (heksaan 0-10% etüülatsetaadiga) saadakse 7,6 g 1-fenüülsüklobutüül-
25 karbaldehüüdi. 3 g sellest lahustatakse 10 ml tetrahüdrofuraanis ja lisatakse tilkhaaval temperatuuril 0 °C lahusele, milles on eelnevalt 5 g trietüül-2-etoksüfosfonoatsetaati 70 ml tetrahüdrofuraanis segatud temperatuuril 0 °C 10,3 ml liitiumdiisopropüülamiidi 2 M lahusega segus tetrahüdrofuraan/hep-
30 taan/etüülbenseen. 20 tunni pärast lisatakse toatemperatuuril vett, ekstraheeritakse etüülatsetaadiga, kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku. 2 g seda toorprodukti seebistatakse 28 ml 1 N naatriumhüdrosiidi lahusega. Saadakse 1,32 g hapet, mida segatakse tugevalt 25 ml 1 M väävelhappega, soojendades
35 temperatuuril 90 °C 20 tundi. Pärast eetriga ekstraheerimist, kuivatamist (Na_2SO_4) ja kokkuaurutamist saadakse 0,89 g 3-(1-fenüülsüklobutüül)-2-oksopropioonhapet kollaka õlina.

3-[1-(2-metoksüfenüül)tsüklopropüül]-2-oksopropioonhape

Vastavalt ajakirjas J. Org. Chem. 40 (1975) 3497 avaldatule lastakse omavahel reageerida 16,7 g metoksüfenüüatsetonitriili, 158 ml liitiumtriisopropüülamiidi (2 M lahus) ja 46,7 ml dikloroetaani 96 ml tetrahüdrofuraani ning 58,6 ml heksameetüülfosforhappetriamiidi segus. Saadakse 5,6 g 1-(2-metoksüfenüül)tsüklopropüülkarbonitriili, keemistemperatuur 104-115 °C / 0,1 mbar, mida töödeldakse edasi analoogiliselt 3-(1-fenüültsüklobutüül)-2-oksopropioonhappe juures kirjeldatudle. Sel viisil saadakse õlina 3-[1-(2-metoksüfenüül)tsüklopropüül]-2-oksopropioonhape.

Analoogiliselt 3-(1-fenüültsüklobutüül)-2-oksopropioonhappe ja 3-[1-(2-metoksüfenüül)tsüklopropüül]-2-oksopropioonhappe korral kirjeldatud meetodiga saadi tabelis 2 kirjeldatud happed.

Tabel 2



Näide	n	Z ⁿ (≠H)	Sulamistemperatuur (°C)
	1	3-F	õli
	1	2-Cl	60-63
	1	4-Cl	õli
	1	2-Br	49-54
	1	3-Br	õli
	1	2,4-Cl ₂	185-190
	1	3-OCH ₃	õli
	1	3-CF ₃	õli

Näide	n	Z ⁿ (≠H)	Sulamistemperatuur (°C)
	3		õli
	3	4-CH ₃	50-61
	4	4-OCH ₃	õli

5

3-(1-fenüültsüklopropüül)-2-oksopropioonhape

Saadakse analoogiliselt 3-(1-fenüültsüklobutüül)-2-oksopropioonhappe korral kirjeldatud meetodiga.

10

3-(1-fenüültsükloheksüül)-2-oksopropioonhape

Saadakse analoogiliselt 3-(1-fenüültsüklobutüül)-2-oksopropioonhappe korral kirjeldatud meetodiga.

15

4-(3-metoksüfenüül)-4-metüül-2-oksopalderjanhape

4,2 ml 0,6 M 3-metoksüfenüülmagneesiumbromiidi tetrahüdrofuraanlahusele lisatakse temperatuuril -70 °C 257 mg vaskbromiid-dimetüülsulfiidkompleksi ja segatakse seejärel temperatuuril -40 °C 20 minutit. Jahutatakse uuesti temperatuurini -70 °C, lisatakse aeglaselt 0,33 ml 1,3-dimetüültetrahüdro-2-1H-pürimidinooni, 400 mg 4-metüül-2-okso-3-penteenhappe metüülestri (Liebigs Annalen 1974, 477) ja 0,71 ml trimetüülklorosilaani segu 3,5 ml tetrahüdrofuraanis. Segatakse üks tund temperatuuril -70 °C ja soojendatakse seejärel toatemperatuurini. Seejärel lisatakse 2 N vesinikkloriidhapet ja etüülatsetaati, etüülatsetaadifaas eraldatakse, see aurutatakse kokku ja jääk lahustatakse 5 ml diklorometaanis. Pärast 200 mg tet-

30 rabutüülammooniumfluoriidi lisamist jäetakse segu toatemperatuuril üheks tunniks seisma, pestakse seejärel veega ning diklorometaanifaas kuivatatakse (Na₂SO₄) ja aurutatakse kokku. Pärast kromatografeerimist silikageelil hekseeni/etüülatsetaadiga (97 : 3) saadakse 63 mg 4-(3-metoksüfenüül)-4-metüül-

35 2-oksopalderjanhappe metüülestrit, mis segatakse 1 ml kaaliumhüdrosiidi metanoollahusega (10%). 45 minuti pärast auruta-

takse lahus kokku, jääk lahustatakse vees ja ekstraheeritakse etüüleetriga. Veefaas hapestatakse seejärel 6 N vesinikklooriidhappega ja ekstraheeritakse etüüleetriga. Etüüleetrifaas kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku. Saadakse 50 mg 4-
5 (3-metoksüfenüül)-4-metüül-2-oksopalderjanhapet.

2-hüdroksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülpalderjanhape

1,5 g magneesiumist ja 10 g 2-metüül-2-fenüülpropüülkloriidist
10 100 ml etüüleetris valmistatakse Grignardi reaktiiv, mis annab pärast reageerimist 10 g trifluoropüroviinamarihappe etüülestriga 9,5 g 2-hüdroksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülpalderjanhappe etüülestrit, keemistemperatuur 90 °C / 0,045 hPa. 7,5 g etüülestrit keedetakse tagasijooksul 100 ml
15 kaaliumhüdroksiidi metanoollahusega (10%) 18 tundi. Pärast vaakumis kokkuaurutamist lahustatakse jääk vees ja ekstraheeritakse etüüleetriga. Veefaas hapestatakse 2 N vesinikklooriidhappega ja ekstraheeritakse etüüleetriga. Pärast lahusti kokkuaurutamist saadakse värvitute kristallidena 3,2 g 2-hüdroksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülpalderjanhapet, sulamistemperatuur 124-126 °C.
20

4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülpalderjanhape

25 1,3 g veevaba tsinkkloriidi ja 13,2 g teralist mangaani kuumutatakse 100 ml tetrahüdrofuraanis keemiseni ja keedetakse 0,2 ml metallüülbromiidiga 30 minutit. Seejärel lisatakse keemistemperatuuril 2 tunni jooksul tilkhaaval 25 g metallüülbromiidi ja 17 g trifluoropüroviinamarihappe etüülestri lahust
30 80 ml tetrahüdrofuraanis ning keedetakse täiendavalt üks tund. Seejärel lisatakse jääga jahutamisel küllastunud ammooniumkloriidilahus ja 300 ml etüülatsetaati, segatakse 30 minutit temperatuuril 0 °C ja eraldatud etüülatsetaadifaasi pestakse küllastunud ammooniumkloriidilahusega ning 3 korda veega. Lahusti
35 kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku ning jääk destilleeritakse vaakumis. Saadakse 17,6 g 2-hüdroksü-4-metü-

leen-2-trifluorometüülpalderjanhappe etüülestrit, keemistemperatuur 48 °C / 1 hPa.

5 ml 4-fluoroanisoolile ja 0,9 g 2-hüdrosü-4-metüleen-2-trifluorometüülpalderjanhappe etüülestrile lisatakse 0,8 g veevaba alumiiniumkloriidi. Pärast 40-tunnist segamist toatemperatuuril valatakse see jääkülma 2 N vesinikkloriidhappesse ja ekstraheeritakse etüülatsetaadiga. Etüülatsetaadifaasi pestakse vee ja 1 N vesinikkloriidhappega, kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku. Pärast kromatografeerimist silikageelil seguga heksaan/etüülatsetaat (1 : 1) saadakse 1 g 4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-2-trifluorometüülpalderjanhappe etüülestrit, sulamistemperatuur 38-39 °C.

15 1,9 g 4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-2-trifluorometüülpalderjanhappe etüülestrit keedetakse tagasijooksul 40 ml kaaliumhüdrosiidi metanoollahusega (10%) 2 tundi. Pärast lahusti kokkuaurutamist vaakumis lisatakse vett, ekstraheeritakse heksaaniga ja eraldatud veefaas hapestatakse 6 N vesinikkloriidhappega. Pärast ekstraheerimist etüülatsetaadiga pestakse etüülatsetaadifaasi veega, kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku. Jääk kristallitakse heksaanis. Saadakse 1,55 g 4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-2-trifluorometüülpalderjanhapet, sulamistemperatuur 102-104 °C.

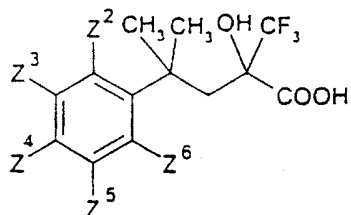
25

2-hüdrosü-4-metüül-4-(2-tienüül)-2-trifluorometüülpalderjanhape ja 2-hüdrosü-4-metüül-4-(3-tienüül)-2-trifluorometüülpalderjanhape

30 Analoogiliselt valmistatakse 2-hüdrosü-4-metüül-4-(2-tienüül)-2-trifluorometüülpalderjanhappe ja 2-hüdrosü-4-metüül-4-(3-tienüül)-2-trifluorometüülpalderjanhappe segu (9 : 1), sulamistemperatuur 150-151 °C.

35 Tabelis 3 toodud happed valmistati analoogiliselt.

Tabel 3



5

15

20

25

30

$Z^n (\neq H)$	Sulamistemperatuur ($^{\circ}C$)
$Z^4 = CH_3$	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

Standardmeetodile vastava muundamise abil võib ülaltoodud hapetest või nende prekursoritest saada järgmisi happeid.

2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüül-4-(4-vinüülfenüül)palderjanhape

4-(4-bromofenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülpalderjanhappe etüülestri, tributüülvinüültina, tri-o-tolüülfosfiini ja bis-tri-o-tolüülfosfiinpallaadium(II)kloriidi kuumutamisel dimetüülformamiidis temperatuurini 120 °C saadakse 2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüül-4-(4-vinüülfenüül)palderjanhappe etüülester, mis leelisega seebistamisel annab lõppühendi, sulamistemperatuur 73-74 °C.

4-(4-atsetüülfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülpalderjanhape

15 Analoogiliselt eelmise ühendiga saadakse 4-(4-bromofenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülpalderjanhappe etüülestrist, tributüül-1-etoksüvinüültinast, tri-o-tolüülfosfiinist ja bis-tri-o-tolüülfosfiinpallaadium(II)kloriidist dimetüülformamiidis kuumutamisel temperatuurini 120 °C ning sellele järgneva enooleetri happelise hüdrolüüsi ja leeliselise seebistamisega soovitud ühend, sulamistemperatuur 158-162 °C.

4-(4-atsetüül-3-metoksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülpalderjanhape

25 Analoogiliselt eelmise ühendiga saadakse 4-(4-bromo-3-metoksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülpalderjanhappe etüülestrist, tributüül-1-etoksüvinüültinast, tri-o-tolüülfosfiinist ja bis-tri-o-tolüülfosfiinpallaadium(II)kloriidist 30 dimetüülformamiidis kuumutamisel temperatuurini 120 °C soovitud ühend õlina.

4-(4-tsüanofenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülpalderjanhape

35 Saadakse 4-(4-bromofenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülpalderjanhappe etüülestrist, tsinktsüaniidist ja tetra-

kis-trifenüülfosfiinpallaadiumist dimetüülformamiidis temperatuuril 140 °C. Lõppühend saadakse pärast seebistamist vahu-
na.

5 4-(4-karbamoüülfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüül-
palderjanhape.

Saadakse eelneva happe etüülestri töötlemisel vesinikperoksiidiga ja seebistamisel, sulamistemperatuur 244-245 °C.

10

4-(4-tsüano-2-metoksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluoro-
metüülpalderjanhape

Saadakse 4-(4-bromo-2-metoksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-
15 trifluorometüülpalderjanhappe etüülestrist, tsinktsüaniidist ja tetrakis-trifenüülfosfiinpallaadiumist dimetüülformamiidis temperatuuril 140 °C. Lõppühend saadakse pärast seebistamist amorfse pulbrina.

20 4-(3-bromo-4-metoksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorome-
tüülpalderjanhape

Saadakse 2-hüdroksü-4-(4-metoksüfenüül)-4-metüül-2-trifluoro-
metüülpalderjanhappe etüülestrist bromeerimisel N-bromosukt-
25 siinimiidiga dimetüülformamiidis temperatuuril 0 °C ja järgneva seebistamisega, sulamistemperatuur 94-96 °C.

2-hüdroksü-4-metüül-4-(3-nitro-4-metoksüfenüül)-2-trifluorome-
tüülpalderjanhape

30

See ühend saadakse 2,5 g 2-hüdroksü-4-(4-metoksüfenüül)-4-
metüül-2-trifluorometüülpalderjanhappe etüülestri reageerimi-
sel tunni aja jooksul 4 ml 100% lämmastikhappega 12 ml tri-
fluoroetaanhappes temperatuuril 0 °C, sulamistemperatuur 79-
35 80 °C.

4-(4-jodo-2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-oksopalderjanhape

24,2 mmol metüülmagneesiumbromiidile 23 ml etüüleetris lisatakse 3,2 g 4-jodo-2-metoksübensohappe metüülestrit 10 ml etüüleetris. 20 tunni pärast lisatakse ammooniumkloriidi lahus, eetrifaas eraldatakse, kuivatatakse ja aurutatakse kokku. 2,4 g jääki lahustatakse 10 ml diklorometaanis, lisatakse 714 mg 2-trimetüülsilüüloksüakrüülhappe etüülestrit, jahutatakse temperatuurini -70 °C ja lisatakse 0,27 ml tina(IV)kloriidi. 15 minuti pärast valatakse lahus kaaliumkarbonaadi lahusesse. Pärast ekstraheerimist etüüleetriga pestakse orgaanilist faasi veega, kuivatatakse ja aurutatakse kokku. 500 mg sel viisil saadud 4-(4-jodo-2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-oksopalderjanhappe etüülestrit segatakse toatemperatuuril 3 tunni 8,6 ml 1 M naatriumhüdrosiidi lahusega segus etanool/vesi (2 : 1, mahuliselt). Pärast vee lisamist ekstraheeritakse etüüleetriga, veefaasi hapestatakse 1 M vesinikkloriidhappega ja ekstraheeritakse etüüleetriga. Pärast kuivatamist ja kokkuaurutamist saadakse 410 mg 4-(4-jodo-2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-oksopalderjanhapet kollaka õilna.

4-(3-klorofenüül)-4-metüül-2-oksopalderjanhape

Saadakse analoogiliselt eelmise teostusviisi näitega amorfse pulbrina.

4-(3-bromofenüül)-4-metüül-2-oksopalderjanhape

Saadakse analoogiliselt eelmise teostusviisi näitega amorfse pulbrina.

4-(2-jodofenüül)-4-metüül-2-oksopalderjanhape

Saadakse analoogiliselt eelmise teostusviisi näitega amorfse pulbrina.

4-(3-jodofenüül)-4-metüül-2-oksopalderjanhape

Saadakse analoogiliselt eelmise teostusviisi näitega amorfse pulbrina.

5

4-(4-jodofenüül)-4-metüül-2-oksopalderjanhape

Saadakse analoogiliselt eelmise teostusviisi näitega õlina.

10 4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-oksopalderjanhape

Saadakse analoogiliselt eelmise teostusviisi näitega, sulamistemperatuur 58-60 °C.

15 4-(4-bromo-2-metoksüfenüül)-2-oksopalderjanhape

Saadakse analoogiliselt eelmise teostusviisi näitega õlina.

3-(1-fenüültsüklopentüül)püroviinamarihape

20

Saadakse õlina analoogiliselt eelmise teostusviisi näitega, lähtudes 1-fenüültsüklopentanoolist 2-trimetüülsilüüloksüakrüülhappe etüülestri ja tina(IV)kloriidiga.

25 4-tolueensulfoonhappe 2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüül-pentüülester

2,6 g magneesiumlaastudest ja 15 ml 2-fenüül-kloropropanist valmistatakse etüületris Grignardi reaktiivis lahuses, millele lisatakse temperatuuril -30 °C 30 minuti jooksul 15 ml oksaalhappe dietüülestrit. Segatakse 1 tund temperatuuril -20 °C ja 2 tundi temperatuuril 0 °C ning seejärel lisatakse küllastunud ammoniumkloriidilahus. Etüületrifaas eraldatakse, kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku ning destilleeritakse vaakumis. Saadakse 17,7 g 2-okso-4-fenüülpalderjanhappe etüülestrit, keemistemperatuur 98-100 °C / 0,03 hPa.

35

4,4 g 2-okso-4-fenüülpalderjanhappe etüülestrit lahustatakse 40 ml tetrahüdrofuraanis ja temperatuuril -78 °C lisatakse 3,6 ml trifluorometüültrimetüülsilaani ning 2 ml 1 M tetra-
butüülammooniumfluoriidi tetrahüdrofuraanlahust. 24 tunni pä-
5 rast lisatakse temperatuuril -78 °C täiendavalt 20 ml 1 M tetra-
rabutüülammooniumfluoriidi tetrahüdrofuraanlahust. Segatakse
1,5 tundi temperatuuril 0 °C, lisatakse etüülatsetaat ja kül-
lastunud naatriumkloriidilahus, orgaaniline faas eraldatakse
ja pestakse küllastunud naatriumkloriidilahuse ning veega.
10 Seejärel lahus kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku ning
destilleeritakse kerakujulise laiendiga toruga. Saadakse 4,4 g
2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülpalderjanhappe etüülestrit,
keemistemperatuur 95-100 °C / 0,04 hPa.

15 4,35 g 2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülpalderjanhappe
etüülestrit lahustatakse 100 ml etüületris ja segatakse 1,3 g
liitiumalumiiniumhüdriidiga üks tund temperatuuril 0 °C ja 16
tundi toatemperatuuril. Segu jahutades lisatakse veidi vett ja
segatakse üks tund. Etüüleetrifaas eraldatakse, kuivatatakse
20 (Na_2SO_4), aurutatakse kokku ja destilleeritakse kerakujulise
laiendiga toruga. Saadakse 4,1 g 4-fenüül-2-trifluorometüül-
1,2-pentaandiooli, keemistemperatuur 120 °C / 0,04 hPa.

4,25 g 4-fenüül-2-trifluorometüül-1,2-pentaandiooli 30 ml pü-
25 ridiinis segatakse temperatuuril 0 °C 3,8 g 4-tolueensulfoon-
happekloriidiga. 16 tunni pärast aurutatakse lahus tempera-
tuuril 0 °C vaakumis kokku, lisatakse etüülatsetaat, pestakse
veega, kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku. Kristalli-
misega etüülatsetaadis/heksaanis saadakse 4,9 g 4-tolueensul-
30 foonhappe 2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülpentüülestrit,
sulamistemperatuur 95-96 °C.

Analoogiliselt saadakse 4-tolueensulfoonhappe 2-hüdroksü-4-
metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülpentüülester, sulamistempe-
35 ratuur 78 °C.

Analoogiliselt saadakse 4-tolueensulfoonhappe 4-(4-fluorofenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-2-trifluorometüülpentüülester, sulamistemperatuur 80-81 °C, ja 4-tolueensulfoonhappe 2-hüdrosü-4-(2-metoksü-5-fluorofenüül)-4-metüül-2-trifluorometüülpen-
5 tüülester, sulamistemperatuur 93-95 °C.

2-(2-fenüülpropüül)-2-trifluorometüüloksiraan

400 mg 4-tolueensulfoonhappe 2-hüdrosü-4-fenüül-2-trifluoro-
10 metüülpentüülestrit 5 ml dimetüülformamiidis segatakse temperatuuril 0 °C 35 mg naatriumhüdriidiga (80% mineraalõlis). Ühe tunni pärast temperatuuril 0 °C lahjendatakse segu veega ja ekstraheeritakse diklorometaaniga. Diklorometaanifaasi pestakse veega, kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku. Jääk
15 destilleeritakse. Saadakse 200 mg 2-(2-fenüülpropüül)-2-trifluorometüüloksiraani, keemistemperatuur 110 °C / 1 hPa.

4-bromo-5-aminoftaliid

20 23 g 3-bromo-4-nitro-1,2-ksüleeni suspendeeritakse 200 ml püridiinis ja 600 ml vees ning segatakse temperatuuril 60 °C portsjonhaaval 260 g kaaliumpermanganaadiga, seejuures tõuseb temperatuur 90 °C. Soojendatakse temperatuuril 95 °C veel kaks tundi, filtritakse, filtraat hapestatakse vesinikkloriidhapp-
25 pega ja ekstraheeritakse etüüleetriga. Pärast lahusti äraaurutamist saadakse 27 g 3-bromo-4-nitroftaalhapet.

12 g hapet kuumutatakse 15 minutiks temperatuurini 220 °C ja destilleeritakse seejärel kerakujulise laiendiga toruga. Rõhul
30 0,03 hPa destilleerub 10 g 3-bromo-4-nitroftaalhappeanhüdriidi.

Anhüdriid lahustatakse 120 ml dimetüülformamiidis ja segatakse temperatuuril 0 °C aeglaselt 78,8 ml 0,5 M naatriumtetrabor-
35 hüdriidi dimetüülformamiidlahusega. Kolme tunni pärast lisatakse temperatuuril 0 °C ettevaatlikult 2 N vesinikkloriidhapet ja segu ekstraheeritakse etüülatsetaadiga. Pärast pese-

mist kaaliumvesinikkarbonaadilahusega, kuivatamist (Na_2SO_4) ja etüülatsetaadifaasi kokkuaurutamist saadakse 6,6 g 4-bromo-5-nitroftaliidi.

5 6,6 g 4-bromo-5-nitroftaliidi lahustatakse 45 ml etanoolis ja lisatakse tilkhaaval temperatuurini 60 °C soojendatud ja hästi segatavale segule 65 g raud(II)sulfaadist, 220 ml veest ja 65 ml ammoniaakhüdraadist (33%). Pärast 2-tunnist hoidmist temperatuuril 60 °C segatakse segu viis korda 200 ml etüül-
10 eetriga. Etüüleetrifaasid aurutatakse kokku. Jäägina saadakse 4,1 g 4-bromo-5-aminoftaliidi, sulamistemperatuur 176-180 °C.

6-bromo-5-aminoftaliid

15 Analoomiliselt eelnevalt kirjeldatud meetodiga valmistatakse 4-bromo-5-nitro-1,2-ksüleenist 4-bromo-5-nitroftaalhappean-
hüdriid.

Etanooliga keetmisega saadakse sellest 2-bromo-6-etoksükarbo-
20 nüül-3-nitrobensoehappe ja 3-bromo-2-etoksükarbonüül-4-nitro-
bensoehappe segu.

7,2 ml 0,66 M dimetüülformamiidi diklorometaanlahusele lisa-
takse temperatuuril 0 °C ettevaatlikult tilkhaaval 1,2 ml ok-
25 salüülkloriidi. Lahust segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund ja
toatemperatuuril 5 minutit. Pärast vaakumis kokkuaurutamist
suspendeeritakse jääk 7 ml atsetonitriilis, jahutatakse tempe-
raatuurini -35 °C ja lisatakse tilkhaaval 1,5 g estrite segu.
Pärast ühetunnist hoidmist sellel temperatuuril jahutatakse
30 segu temperatuurini -70 °C ja lisatakse tilkhaaval 2,4 ml 2 M
naatriumboorhüdriidi dimetüülformamiidilahust. Segu segatakse
20 tundi toatemperatuuril, lisatakse vett, leelistatakse kaa-
liumkarbonaadiga ja ekstraheeritakse etüüleetriga. Etüüleet-
rifaasid kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku. Saadakse
35 5-bromo-6-nitroftaliidi ja 6-bromo-5-nitroftaliidi segu, mis
lahutatakse silikageelil hekseeni/etüülatsetaadiga (95 : 5).

Aminoftaliidiks redutseerimine toimub ülalkirjeldatud viisil. Saadakse 6-bromo-5-aminoftaliid, sulamistemperatuur 235-241 °C.

5 5-amino-3-(1-propenüül)ftaliid

5 g 2-bromo-4-nitrobensoehapet viiakse 30 ml tionüülkloriidi-
ga 2-tunnise keetmise ja tionüülkloriidi liia äradestilleeri-
misega üle happekloriidiks, mis lahustatakse 50 ml tetrahüd-
10 rofuraanis ja lisatakse tilkhaaval 3 ml allüülamiinile 20 ml
tetrahüdrofuraanis. Pärast 20-tunnist hoidmist toatempera-
tuuril jaotatakse see 1 N vesinikkloriidhappe ja etüülatse-
taadi vahel, etüülatsetaadifaasi pestakse veega, kuivatatakse
(Na₂SO₄) ja aurutatakse kokku. Jääk kristallitakse heksaanis.
15 Saadakse 5,6 g 2-bromo-4-nitrobensoehappe allüülamiidi, sula-
mistemperatuur 98-100 °C.

See materjal lahustatakse 35 ml etanoolis ja lisatakse tilk-
haaval temperatuurini 60 °C soojendatud ja hästi segatavale
20 segule 50 g raud(II)sulfaadist, 170 ml veest ja 50 ml ammo-
niaakhüdraadist (33%). Pärast 2-tunnist hoidmist temperatuu-
ril 60 °C segatakse segu 5 korda 200 ml etüüleetriga, etüül-
eetrifaasid aurutatakse kokku ja jääk kristallitakse heksaa-
nis. Saadakse 3,1 g 4-amino-2-bromobensoehappe allüülamiidi,
25 sulamistemperatuur 115-117 °C.

11 g 4-amino-2-bromobensoehappe allüülamiidi, 5,2 ml atseto-
nüülatsetooni ja 200 mg 4-tolueensulfoonhapet keedetakse 1,5
tundi tagasijooksul vee eraldamisega. Seejärel lahjendatakse
30 lahust etüülatsetaadiga, pestakse 1 N vesinikkloriidhappe ja
kaaliumkarbonaadilahusega, kuivatatakse (Na₂SO₄) ja aurutatak-
se kokku. Jääk kristallitakse heksaanis. Saadakse 13,4 g N-
allüül-2-bromo-4-(2,5-dimetüülpürrool-1-üül)bensamiidi, sula-
mistemperatuur 136-138 °C.

35

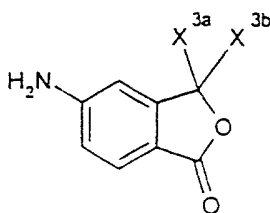
3 g N-allüül-2-bromo-4-(2,5-dimetüülpürrool-1-üül)bensamiidi
100 ml dimetoksüetaanis segatakse temperatuuril -70 °C 14,2 ml

1,4 M butüüllitiumiga heksaanis. 30 minuti pärast lisatakse temperatuuril $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1,63 ml krootonaldehüüdi. Lahusel lastakse soojeneda toatemperatuurini, segatakse täiendavalt 20 tundi, lisatakse 50 ml 50% etaanhapet ja soojendatakse 6 tundi temperatuuril $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Seejärel lahjendatakse segu veega, ekstraheeritakse etüülatsetaadiga, etüülatsetaadifaasi pestakse kaaliumkarbonaadilahusega. Etüülatsetaadifaas kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku. Jäägist saab pärast kromatografeerimist silikageelil seguga heksaan/etüülatsetaat (98 : 2) 1,1 g kristalset 5-(2,5-dimetüülpürrool-1-üül)-3-(1-propenüül)ftaliidi, sulamistemperatuur $91\text{--}95\text{ }^{\circ}\text{C}$.

1,1 g 5-(2,5-dimetüülpürrool-1-üül)-3-(1-propenüül)ftaliidi, 8,56 g hüdrosüülamiinvesinikkloriidi ja 4,58 g kaaliumhüdrosiidi kuumutatakse 75 ml segus etanool/vesi (16 : 6,8, mahuliselt) 24 tundi temperatuuril $120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Lahusti destilleeritakse ära, jääk segatakse veega ja ekstraheeritakse etüülatsetaadiga. Etüülatsetaadifaas kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku ning kromatografeeritakse silikageelil. Seguga diklorometaan/metanool (99 : 1) saadakse 640 mg 5-amino-3-(1-propenüül)ftaliidi, sulamistemperatuur $125\text{--}130\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Analoogiliselt saadakse tabelis 4 toodud ftaliidid.

Tabel 4



$\text{X}^{3a}/\text{X}^{3b}$	Sulamistemperatuur ($^{\circ}\text{C}$)
CH_3/H	152-156
CH_3/CH_3	94-97
$\text{C}_2\text{H}_5/\text{H}$	137-140
$\text{C}_2\text{H}_5/\text{C}_2\text{H}_5$	95-96

X^{3a}/X^{3b}	Sulamistemperatuur (°C)
CH=CH ₂ /H	89-93
-(CH ₂) ₄ -	105-110

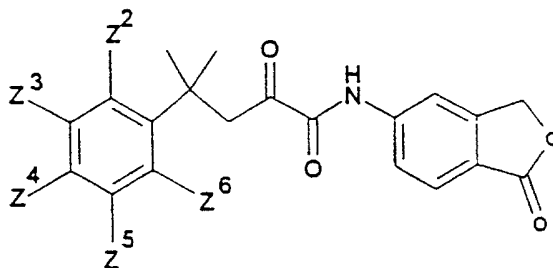
5 4-bromo-5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülvaleroüülamino)ftaliid

412 mg 4-metüül-4-fenüül-2-oksovalderjanhapet lahustatakse 10 ml dimetüülatsetamiidis ja segatakse argooniatmosfääris temperatuuril -8 °C 261 mg tionüülkloriidiga. Pärast 20-minu-
 10 tist segamist temperatuurivahemikus -3 kuni +3 °C lisatakse 228 mg 4-bromo-5-aminoftaliidi. Segatakse 1,5 tundi toatempe-
 ratuuril, segatakse veega, ekstraheeritakse etüülatsetaadiga, orgaanilist faasi pestakse veega, kuivatatakse (Na₂SO₄) ja pä-
 15 rast lahusti äraaurutamist ning etüületriga töötlemist saa-
 dakse 360 mg 4-bromo-5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülvaleroüülami-
 no)ftaliidi, sulamistemperatuur 150-152 °C.

Analoogiliselt 4-bromo-5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülvaleroüül-
 amino)ftaliidi saamisega saadakse tabelites 5 ja 6 toodud
 20 ühendid.

Tabel 5

25



30

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

5-[3-(1-fenüültsüklopropüül)-2-oksopropionüülamino]ftaliid

Saadakse 5-aminoftaliidist ja 3-(1-fenüültsüklopropüül)-2-okso-
 spropioonhapest analoogiliselt 4-bromo-5-(4-metüül-2-okso-
 5 4-fenüülvaleroüülamino)ftaliidi jaoks kirjeldatud meetodiga,
 sulamistemperatuur 132-138 °C.

5-[3-(1-fenüültsüklobutüül)-2-oksopropionüülamino]ftaliid

10 Saadakse 5-aminoftaliidist ja 3-(1-fenüültsüklobutüül)-2-ok-
 spropioonhapest analoogiliselt 4-bromo-5-(4-metüül-2-okso-
 4-fenüülvaleroüülamino)ftaliidi jaoks kirjeldatud meetodiga,
 sulamistemperatuur 142-146 °C.

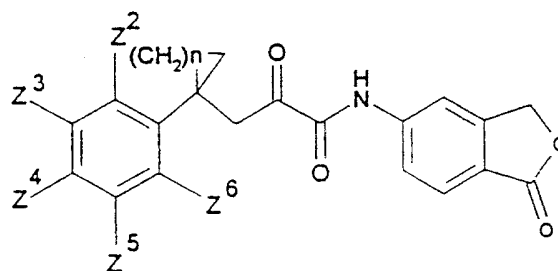
15 5-[3-(1-fenüültsükloheksüül)-2-oksopropionüülamino]ftaliid

Saadakse 5-aminoftaliidist ja 3-(1-fenüültsükloheksüül)-2-ok-
 spropioonhapest analoogiliselt 4-bromo-5-(4-metüül-2-okso-
 4-fenüülvaleroüülamino)ftaliidi jaoks kirjeldatud meetodiga,
 20 sulamistemperatuur 120-123 °C.

Samamoodi valmistati tabelis 6 toodud ühendid.

Tabel 6

25



30

Näide	n	Z ⁿ (≠H)	Sulamistemperatuur (°C)
	1	3-F	142-146
	1	2-Cl	148-151
35	1	4-Cl	161-170
	1	2-Br	172-178

Näide	n	Z ⁿ (≠H)	Sulamistemperatuur (°C)
	1	3-Br	152-159
	1	2,4-Cl ₂	135-138
	1	3-OCH ₃	140-153
	1	3-CF ₃	166-170
5	3		140-144
	3	4-CH ₃	õli
	4	4-OCH ₃	129-130

10 6-[3-(1-fenüültsüklopropüül)-2-oksopropionüülamino]-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oon

Saadakse 6-amino-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oonist ja 3-(1-fenüültsüklopropüül)-2-oksopropioonhapest analoogiliselt 4-bromo-5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülvaleroüülamino)ftaliidi jaoks kirjeldatud meetodiga, sulamistemperatuur 197-200 °C.

20 6-[3-(1-fenüültsüklobutüül)-2-oksopropionüülamino]-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oon

Saadakse 3-(1-fenüültsüklobutüül)-2-oksopropioonhapest analoogiliselt 6-[3-(1-fenüültsüklopropüül)-2-oksopropionüülamino]-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-ooni jaoks kirjeldatud meetodiga, sulamistemperatuur 155-156 °C.

25 6-[3-(1-fenüültsükloheksüül)-2-oksopropionüülamino]-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oon

30 Saadakse 3-(1-fenüültsükloheksüül)-2-oksopropioonhapest analoogiliselt 6-[3-(1-fenüültsüklopropüül)-2-oksopropionüülamino]-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-ooni jaoks kirjeldatud meetodiga, sulamistemperatuur 132-134 °C.

5-(4,4-dimetüül-2-okso-5-heksenoüülamino)ftaliid

Saadakse 5-aminoftaliidist ja 4,4-dimetüül-2-okso-5-heksaan-
hapest analoogiliselt 4-bromo-5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülva-
5 leroüülamino)ftaliidi jaoks kirjeldatud meetodiga, sulamis-
temperatuur 103-104 °C.

6-bromo-5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülvaleroüülamino)ftaliid

10 Analoogiliselt eelneva näitega saadakse 2,0 g 4-metüül-4-
fenüül-2-oksopalderjanhapest ja 1,11 g 6-bromo-5-aminofta-
liidist 1,27 g tionüülkloriidiga 60 ml dimetüülatseetamiidis
1,7 g 6-bromo-5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülvaleroüülamino)fta-
liidi, sulamistemperatuur 148-150 °C.

15

5-[4-(4-jodo-2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-oksovaleroüülamino]-
ftaliid

Saadakse vahuna 5-aminoftaliidist ja 4-(4-jodo-2-metoksüfe-
20 nüül)-4-metüül-2-oksopalderjanhapest analoogiliselt 4-bromo-
5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülvaleroüülamino)ftaliidi jaoks kir-
jeldatud meetodiga.

5-[4-(4-jodofenüül)-4-metüül-2-oksovaleroüülamino]ftaliid

25

Saadakse õlina 5-aminoftaliidist ja 4-(4-jodofenüül)-4-me-
tüül-2-oksopalderjanhapest analoogiliselt 4-bromo-5-(4-me-
tüül-2-okso-4-fenüülvaleroüülamino)ftaliidi jaoks kirjeldatud
meetodiga.

30

5-[4-(3-jodofenüül)-4-metüül-2-oksovaleroüülamino]ftaliid

Saadakse 5-aminoftaliidist ja 4-(3-jodofenüül)-4-metüül-2-ok-
sopalderjanhapest analoogiliselt 4-bromo-5-(4-metüül-2-okso-
35 4-fenüülvaleroüülamino)ftaliidi jaoks kirjeldatud meetodiga,
sulamistemperatuur 160-161 °C.

5-[4-(4-bromo-2-metoksüfenüül)-2-oksovaleroüülamino]ftaliid

Saadakse 5-aminoftaliidist ja 4-(4-bromo-2-metoksüfenüül)-2-oksopalderjanhapest analoogiliselt 4-bromo-5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülvaleroüülamino)ftaliidi jaoks kirjeldatud meetodiga, sulamistemperatuur 136-140 °C.

5-[3-(1-fenüültsüklopentüül)-2-oksopropionüülamino]ftaliid

10 Saadakse 5-aminoftaliidist ja 3-(1-fenüültsüklopentüül)-2-oksopropioonhapest analoogiliselt 4-bromo-5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülvaleroüülamino)ftaliidi jaoks kirjeldatud meetodiga, sulamistemperatuur 140-144 °C.

15 6-[4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-oksovaleroüülamino)-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oon

Saadakse 4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oonist ja 4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-oksopalderjanhapest analoogiliselt 4-bromo-5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülvaleroüülamino)ftaliidi jaoks kirjeldatud meetodiga, sulamistemperatuur 171-173 °C.

6-[4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-oksovaleroüülamino)-4-etüül-2,3-bensoksasiin-1-oon

25 Saadakse 4-etüül-2,3-bensoksasiin-1-oonist ja 4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-oksopalderjanhapest analoogiliselt 4-bromo-5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülvaleroüülamino)ftaliidi jaoks kirjeldatud meetodiga, sulamistemperatuur 157-158 °C.

30 6-amino-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oon

60 g 2-metüül-5-nitroatsetofenooni, 38,4 g 2,2-dimetüül-1,3-propaandiooli ja 6 g p-tolueensulfoonhapet keedetakse vee eraldusseadmega 1 l tolueenis kuni vee eraldumise lõppemiseni. Lahust pestakse kaaliumvesinikkarbonaadiga, kuivatatakse

(Na₂SO₄) ja aurutatakse kokku. Pentaanist saadakse 71,7 g kristalset ketaali.

Seda oksüdeeritakse 1,5 l püridiinis ja 4,5 l vees 350 g kaaliumpermanganaadiga, nagu on kirjeldatud eespool 4-bromo-5-aminoftaliidi korral. Saadakse 56,4 g 4-nitro-2-(2,5,5-trimeetüül-1,3-dioksaan-2-üül)bensoehapet.

52 g hapet hüdrogeenitakse 500 ml metanoolis ja 500 ml etüül-
10 atsetaadis 10 g pallaadiumiga söel (10%). Pentaanist saadakse 45,5 g kristalset aminoühendit.

10 g amiini keedetakse 100 ml kontsentreeritud vesinikkloriidhappega 2 tundi tagasijooksul. Lahusti aurutatakse vaakumis
15 ära ja jääki keedetakse 15,7 g hüdroksüülamiinvesinikkloriidi, 8,4 g kaaliumhüdroksiidi, 120 ml etanooli ja 50 ml veega tagasijooksul 12 tundi. Segu lahjendatakse veega ja kristallid eraldatakse vaakumfiltrimisega. Pärast kuivatamist saadakse
20 3,5 g 6-amino-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-ooni, sulamistemperatuur 291-296 °C.

6-amino-4-etüül-2,3-bensoksasiin-1-oon

Saadakse analoogiliselt 2-metüül-5-nitropropiofenoone, sulamistemperatuur 89-93 °C.
25

6-amino-1-metüül-1H-bensotriasool

On kirjeldatud ajakirjas Heterocycles 36, 259 (1993).

30

5-aminobenso[1.2.5]oksadiasool

On kirjeldatud ajakirjas Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, 22, 33, 36, 37 (1964).

35

5-aminobenso[1.2.5]tiadiazool

On kirjeldatud ajakirjas J. Heterocycl. Chem. **11**, 777 (1974).

5 5-amino-1-indanoon

On kirjeldatud ajakirjas J. Org. Chem. **27**, 70 (1962).

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

10

On kirjeldatud ajakirjas J. Org. Chem. **27**, 70 (1962).

6-amino-3,4-dihüdro-1H-2-bensopüraan-1-oon

- 15 Valmistatakse vastava nitroühendi katalüütilise hüdrogeenimise-
sega (pallaadium söel) etanoolis (Canad. J. Chem. **61**, 2643
(1983)).

Järgnevad näited on mõeldud leiutise lähemaks selgitamiseks.
20 Homoloogiliste/analooziliste reagentide kasutamisega saab
valmistada teisi sarnaseid ühendeid. Vajalikud lähteühendid
on kirjeldatud eespool "lähteainete" all.

Näide 1 (meetod 1)

- 25 4-bromo-5-(2-hüdroksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülvalero-
roüülamino)ftaliid

350 mg 4-bromo-5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülvaleroüülamino)fta-
liidi lahustatakse argooniatmosfääris 15 ml dimetüülformamii-
30 dis ja segatakse jääga jahutades 0,77 ml trifluorometüültri-
metüülsilaani ning 350 mg tseesiumkarbonaadiga. Pärast 3-tun-
nist segamist toatemperatuuril lisatakse 5 ml 1 M tetrabu-
tüülammooniumfluoriidilahust tetrahüdrofuraanis ja mõned til-
gad vett ning segatakse 1 tund toatemperatuuril. Pärast 100 ml
35 vee lisamist ekstraheeritakse etüülatsetaadiga, orgaaniline
faas kuivatatakse (Na₂SO₄) ja aurutatakse kokku. Saadakse

250 mg 4-bromo-5-(2-hüdroksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)ftaliidi, sulamistemperatuur 187-194 °C.

Näide 2

5 6-bromo-5-(2-hüdroksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)ftaliid

Saadakse analoogiliselt näitega 1 1,6 g 6-bromo-5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülvaleroüülamino)ftaliidist, 3,5 ml trifluorometüültrimetüülsilaanist ja 1,6 g tseesiumkarbonaadist, sulamistemperatuur 205-210 °C.

Näide 3

15 5-(2-hüdroksü-4-metüül-2-pentafluoroetüül-4-fenüülvaleroüülamino)ftaliid

Saadakse analoogiliselt näitega 1 20 mg 5-(4-metüül-2-okso-4-fenüülvaleroüülamino)ftaliidist, 0,1 ml trimetüülpentafluorosilaanist ja 20 mg tseesiumkarbonaadist, sulamistemperatuur 20 187-189 °C.

Näide 4

25 5-[2-hüdroksü-4-(3-metoksüfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliid

Saadakse analoogiliselt näitega 1 30 mg 5-[(4-(3-metoksüfenüül)-4-metüül-2-oksovaleroüülamino)ftaliidist, 0,13 ml trifluorometüültrimetüülsilaanist ja 30 mg tseesiumkarbonaadist, sulamistemperatuur 173-178 °C.

30

Näide 5

5-(2-hüdroksü-4,4-dimetüül-2-trifluorometüül-5-heksenoüülamino)ftaliid

35 Saadakse analoogiliselt näitega 1 200 mg 5-(4,4-dimetüül-2-okso-5-heksenoüülamino)ftaliidist, 0,22 ml trifluorometüültri-

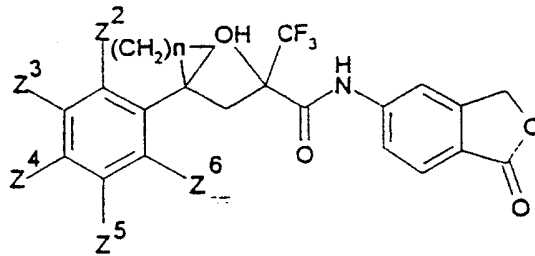
metüülsilaanist ja 258 mg tseesiumkarbonaadist, sulamistempe-
ratuur 153-157 °C.

Analoogiliselt näitega 1 saadakse tabelis 7 toodud ühendid.

5

Tabel 7

10



15

20

25

30

35

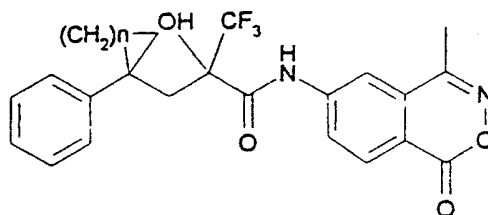
Näide	n	Z ⁿ (≠H)	Sulamistempera- tuur (°C)	Isomeeria
6	1		168-175	ratsemaat
7	1		172-179	(+)-enantiomeer
8	1		172-179	(-)-enantiomeer
9	1	3-F	155-158	ratsemaat
10	1	2-Cl	192-194	ratsemaat
11	1	4-Cl	148-154	ratsemaat
12	1	4-Cl	174-176	(+)-enantiomeer
13	1	4-Cl	173-175	(-)-enantiomeer
14	1	2-Br	163-165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

Näide	n	Z ⁿ (≠H)	Sulamistempera- tuur (°C)	Isomeeria
27	4		170-174	(+)-enantiomeer
28	4		170-174	(-)-enantiomeer

5 Kui näites 1 kasutada aminoftaliidi asemel 6-amino-4-metüül-bensoksasinooni, siis saadakse tabelis 8 esitatud ühendid.

Tabel 8

10

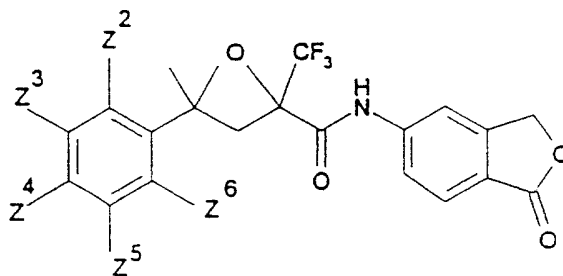


15

Näide	n	Sulamistemperatuur (°C)	Isomeeria
29	1	78-84	ratsemaat
30	1	227-235	(+)-enantiomeer
31		230-239	(-)-enantiomeer
32	2	174-184	ratsemaat
20 33	4	185-187	ratsemaat
34	4	90-97	(+)-enantiomeer
35	4	90-96	(-)-enantiomeer

25 Tabel 9

30



Näide	Z ⁿ (≠H)	Sulamistemperatuur (°C)
36	Z ² = I	amorfne
37	Z ³ = Cl	174
38	Z ³ = Br	182-183
5 39	Z ³ = I	190-191

Näide 40

10 6-(2-hüdroksü-2,4-dimetüül-4-fenüülvaleroüülamino)-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oon

72 mg 6-(4-metüül-4-fenüül-2-oksovaleroüülamino)-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-ooni 4 ml tetrahüdrofuraanis segatakse temperatuuril 0 °C 3 ml metüülmagneesiumbromiidiga (3 M). 30 minuti pärast lisatakse ammooniumkloriidi lahus, orgaaniline faas eraldatakse, kuivatatakse ja aurutatakse kokku. Pärast kromatografeerimist silikageelil (heksaan/etüülatsetaat 1 : 1) saadakse 39 mg 6-(2-hüdroksü-2,4-dimetüül-4-fenüülvaleroüülamino)-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-ooni, sulamistemperatuur 20 173-175 °C.

Näide 41 (meetod 2)

5-(2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)ftaliid

25 500 mg 2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülpalderjanhapet (EP 0 253 500 (Imperial Chemical Industries)) 10 ml dimetüülatsetamiidis segatakse temperatuuril -15 °C 0,14 ml tionüülkloriidiga. Pärast 3-tunnist segamist temperatuuril -15 °C lisatakse 600 mg 5-aminoftaliidi (tahke). Lahust segatakse 2 tundi 30 temperatuuril -15 °C ja jäetakse siis 18 tunniks toatemperatuurile seisma, seejärel segatakse veega ja ekstraheeritakse etüülatsetaadiga. Etüülatsetaadifaas kuivatatakse (Na₂SO₄) ja aurutatakse kokku. Jääk segatakse etüületriga ja filtritakse vaakumfiltriga. Saadakse 290 mg 5-(2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)ftaliidi, sulamistemperatuur 35 166-168 °C.

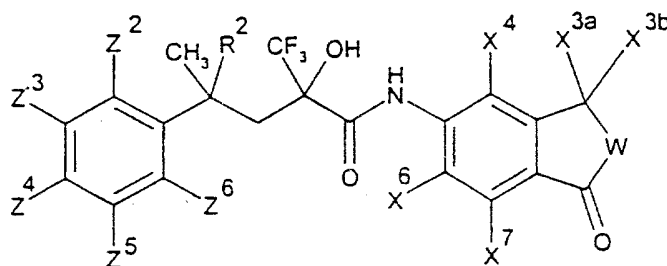
Näide 42

6-(2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oon

5 Saadakse analoogiliselt näitega 41 784 mg 2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülpalderjanhapest 17 ml dimetüülatsetamiidis ja 500 mg 6-amino-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oonist, sulamistemperatuur 172-173 °C.

10 Tabelis 10 toodud ühendid valmistatakse analoogiliselt näitega 41.

Tabel 10



Näide	R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	Sulamis- tempera- tuur (°C)	Isomeeria või [α] _D (c = 0,5) (2)
43	H	O	X ^{3a} /X ^{3b} = H/CH ₃		175-185	diastereo- meeride segu
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	

Näi- de	R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	Sulamis- tempera- tuur (°C)	Isomeeria või [α] _D (c = 0,5) (2)
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	ratsemaat
59	CH ₃	O		Z ² = CH ₃	148-149	(+)-vorm
60	CH ₃	O		Z ² = CH ₃	145-146	(-)-vorm
61	CH ₃	O		Z ⁴ = CH ₃	189-190	

15 Tabel 10 (järg)

Näi- de	R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	Sulamis- tempera- tuur (°C)	Isomeeria või [α] _D (c = 0,5) (2)
62	CH ₃	O		Z ³ = Z ⁴ = CH ₃	206-207	ratsemaat
63	CH ₃	O		Z ³ = Z ⁴ = CH ₃	207-209	(+)-vorm
64	CH ₃	O		Z ³ = Z ⁴ = CH ₃	207-209	(-)-vorm
65	CH ₃	O		Z ³ = Z ⁵ = CH ₃	154	ratsemaat
66	CH ₃	O		Z ³ = Z ⁵ = CH ₃	188-189	(+)-vorm
67	CH ₃	O		Z ³ = Z ⁵ = CH ₃	188	(-)-vorm
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	

Näi- de	R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	Sulamis- tempera- tuur (°C)	Isomeeria või [α] _D (c = 0,5) (2)
73	CH ₃	O		Z ² = OCH ₃	134-135	ratsemaat
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	ratsemaat
5 77	CH ₃	O		Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = CH ₃	169-170	(+)-vorm
78	CH ₃	O		Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = CH ₃	169	(-)-vorm
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	
10 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	ratsemaat
84	CH ₃	O		Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = Cl	106-108	+105,5 (1)

15 Tabel 10 (järg)

Näi- de	R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	Sulamis- tempera- tuur (°C)	Isomeeria või [α] _D (c = 0,5) (2)
85	CH ₃	O		Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = Cl	105-207	-97 (1)
20 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	ratsemaat

Näi- de	R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	Sulamis- tempera- tuur (°C)	Isomeeria või [α] _D (c = 0,5) (2)
91	CH ₃	O		Z ⁴ = CN	230-233	ratsemaat
92	CH ₃	O		Z ⁴ = COCH ₃	174-176	ratsemaat
93	CH ₃	O		Z ⁴ = CONH ₂	130-132	ratsemaat
94	CH ₃	O		Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = Br	144-145	ratsemaat
5 95	CH ₃	O		Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = Br	176-177	(+)-enan- tiomeer
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	ratsemaat
98	CH ₃	O		Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = CN	135-136	ratsemaat
99	CH ₃	O		Z ³ = NO ₂ , Z ⁴ = OCH ₃	202-206	ratsemaat
10 100	CH ₃	O		Z ² = COCH ₃ , Z ⁴ = CH(CH ₃) ₂	135	ratsemaat
101	CH ₃	O		Z ³ = COCH ₃ , Z ⁴ = OCH ₃	213-214	ratsemaat

(1) Tabelis 10 toodud optiliselt aktiivsed ühendid lahutati
15 analoogiliselt näitega 88.

(2) Metanoolis.

(3) 1-isokromanooni teke.

Näide 102

20 (+) ja (-) 5-[2-hüdroksü-4-metüül-4-(2-metoksüfenüül)-2-tri-
fluorometüülvaleroüülamino]ftaliid

Näite 73 enantiomeeride segu lahutatakse kromatograafiliselt
kiraalsel kandjal (CHIRALPAK AD®, DAICEL kompanii) seguga hek-

saan/2-propanool/etanool (900 : 25 : 25, mahuliselt). 200 mg ratsemaadist saadakse

73 mg (-)-vormi, sulamistemperatuur 136-137 °C, $[\alpha]_D = -194,8^\circ$ (c = 0,5 kloroformis),

5 59 mg (+)-vormi, sulamistemperatuur 135-136 °C, $[\alpha]_D = +192,2^\circ$ (c = 0,5 kloroformis).

Näide 103

10 5-[2-hüdoksü-4-metüül-4-(2-tienüül)-2-trifluorometüülvale-roüülamino]ftaliid ja

5-[2-hüdoksü-4-metüül-4-(3-tienüül)-2-trifluorometüülvale-roüülamino]ftaliid

2-hüdoksü-4-metüül-4-(2-tienüül)-2-trifluorometüülpalderjan-
15 happe ja 3-hüdoksü-4-metüül-4-(2-tienüül)-2-trifluorometüül-
palderjanhappe segul (9 : 1) lastakse analoogiliselt näitega
41 reageerida 5-aminoftaliidiga. Pärast asendiisomeeride kro-
matograafilist lahutamist ja näitega 102 analoogilist ratse-
maatide lahutamist saadakse

20 (+)-5-[2-hüdoksü-4-metüül-4-(2-tienüül)-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliid, sulamistemperatuur 166 °C, $[\alpha]_D = +163,6^\circ$
(c = 0,5 kloroformis, (-)-5-[2-hüdoksü-4-metüül-4-(2-tie-
nüül)-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliid, sulamistempe-
raatuur 166 °C, $[\alpha]_D = -160,8^\circ$ (c = 0,5 kloroformis, (+)-5-[2-
25 hüdoksü-4-metüül-4-(3-tienüül)-2-trifluorometüülvaleroüülami-
no]ftaliid, sulamistemperatuur 135 °C, ja (-)-5-[2-hüdoksü-4-
metüül-4-(3-tienüül)-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliid,
sulamistemperatuur 135 °C.

30 Näide 104 (meetod 3)

5-(2-hüdoksü-4-fenüül-2-trifluorometüülpentüülamino)ftaliid

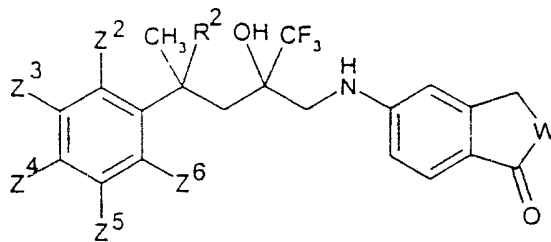
760 mg 5-atseetamidoftaliidi 20 ml dimetüülformamiidis sega-
takse temperatuuril 0 °C 144 mg naatriumhüdriidi (80% mine-
35 raalõlis) ja 20 minuti pärast 800 g 4-tolueensulfoonhappe 2-
hüdoksü-4-fenüül-2-trifluorometüülpentüülestriga. Pärast 16-
tunnist hoidmist temperatuuril 60 °C aurutatakse lahusti vaa-

kumis ära, jääk lahustatakse etüülatsetaadis, pestakse veega, kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku. Pärast kromatograferimist silikageelil seguga tsükloheksaan/etüülatsetaat (2 : 1) saadakse 266 mg 5-(2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorome-
5 tüülpentüülamino)ftaliidi, sulamistemperatuur 110 °C.

Tabelis 11 toodud ühendid saadakse analoogiliselt näitega 104.

Tabel 11

10



15

Näide	R ²	W	Z ⁿ (≠H)	Sulamis- temperatuur (°C)	Isomeeria või [α] _D (c = 0,5) (2)
105	H	O		110	ratsemaat
106	H	O		123	+18,6
107	H	O		123	-18,4
108	CH ₃	O		139-140	ratsemaat
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	ratsemaat
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	

30

(1) Tabelis 11 toodud optiliselt aktiivsed ühendid lahutati analoogiliselt näitega 102.

(2) Metanoolis.

(3) 1-isokromanooni teke.

(4) Kloroformis.

Näide 117

5 4-etüül-6-(2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülpentüülamino)-
2,3-bensoksasiin-1-oon

Ühend saadakse 151 mg 6-atseetamido-4-etüül-2,3-bensoksasiin-
2-oonist, 208 mg 4-tolueensolfoonhappe 2-hüdroksü-4-fenüül-2-
10 trifluorometüülpentüülestrist ja 36 mg naatriumhüdriidist ana-
loogiliselt näitega 104, sulamistemperatuur 161-163 °C.

Näide 118

15 1-(4-nitro-3-trifluorometüülanilino)-4-fenüül-2-trifluorome-
tüül-2-pentanool

100 mg 4-nitro-3-trifluorometüülatseetaniliidi 2 ml dimetüül-
formamiidis segatakse temperatuuril 0 °C 12 mg naatriumhüd-
riidiga (80% mineraalõlis) ja 20 minuti pärast 150 mg 2-(2-
20 fenüülpropüül)-2-trifluorometüüloksiraaniga. Segu segatakse
temperatuuril 60 °C 16 tundi, lahjendatakse veega ja ekstra-
heeritakse etüülatsetaadiga. Etüülatsetaadifaas kuivatatakse
(Na₂SO₄) pärast veega pesemist ja aurutatakse kokku. Saadakse
80 mg N-(2-hüdroksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülvale-
25 roüül)-4-nitro-3-trifluorometüülaniliini, sulamistemperatuur
119-120 °C.

Pärast ratsemaadi lahutamist analoogiliselt näitega 102 saa-
dakse

(-)-vorm, $[\alpha]_D = -49,6^\circ$ (c = 0,5 kloroformis),

30 (+)-vorm, $[\alpha]_D = +48,8^\circ$ (c = 0,5 kloroformis).

Näide 119 (meetod 4)

6-(3-hüdroksü-3-metüül-1-butünüül)-5-(2-hüdroksü-4-metüül-4-
fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino(ftaliid)

35

150 mg näite 2 broomiühendit lahustatakse 30 mg 2-metüül-3-bu-
tüün-2-ooli, 0,24 mg vask(I)jodiidi ja 0,9 mg trifenüülfos-

fiiniga 1,5 ml püridiinis ja segatakse argooniatmosfääris 0,25 mg bis-trifenüülfosfiinpallaadium(II)kloriidiga. Pärast 5-tunnist tagasijooksul keetmist lisatakse täiendavalt 30 mg 2-metüül-3-butüün-2-ooli ja keedetakse tagasijooksul 20 tun-
 5 di. Segu lahjendatakse veega ja ekstraheeritakse etüülatsetaadiga. Etüülatsetaadifaas kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku. Toorprodukt kromatografeeritakse silikageelil. Tsükloheksaani/etüülatsetaadiga (1 : 1) saadakse 60 mg kristalset 6-(3-hüdroksü-3-metüül-1-butünüül)-5-(2-hüdroksü-4-me-
 10 tüül-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)ftaliidi, sulamistemperatuur 162-168 °C.

Näide 120

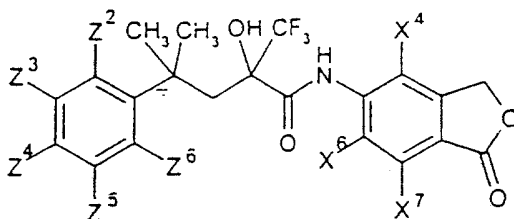
6-atsetüül-5-(2-hüdroksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüül-
 15 valeroüülamino)ftaliid

100 mg näite 2 broomiühendit lahustatakse 95 mg tributüül-(1-etoksüvinüül)tina ja 8 mg bis-trifenüülfosfiinpallaadium(II)-kloriidiga 4 ml tolueenis argooniatmosfääris. Pärast 5-tun-
 20 nist tagasijooksul keetmist lisatakse täiendavalt 45 mg bis-trifenüülfosfiinpallaadium(II)kloriidi ja keedetakse tagasijooksul 20 tundi. Lisatakse 1 N vesinikkloriidhapet ja ekstraheeritakse etüülatsetaadiga. Etüülatsetaadifaas kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse kokku. Toorprodukti segatakse toa-
 25 temperatuuril 2 päeva 3 ml tetrahüdrofuraani ja 3 ml 2 N vesinikkloriidhappega. Segu segatakse veega ja ekstraheeritakse etüülatsetaadiga. Pärast veega pesemist kuivatatakse (Na_2SO_4) ja aurutatakse segu kokku. Jääki hõõrutakse seguga etüüleeter/pentaan ja saadakse 21 mg kristalset 6-atsetüül-5-
 30 (2-hüdroksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)ftaliidi, sulamistemperatuur 195-199 °C.

Tabelis 12 toodud ühendid saadakse analoogiliselt näidetega 119 ja 120.

Tabel 12

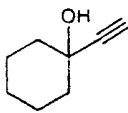
5



10

15

20

Näide	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	Sulamistemperatuur (°C)
121	X ⁴ = CH=CH ₂		vaht
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

(*) Saadud vinüülühendi katalüütilisel hüdrogeenimisel.

25 (***) Saadud enooleetri pehmel happelisel hüdroolüüsil.

Näide 134 (meetod 5)

5-[4-(3-fluoro-4-hüdroksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-4-2-tri-fluorometüülvaleroüülamino]ftaliid

30

132 mg 5-[4-(3-fluoro-4-metoksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-4-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliidi (näide 82) lahustatakse 15 ml diklorometaanis ja segatakse temperatuuril 0 °C

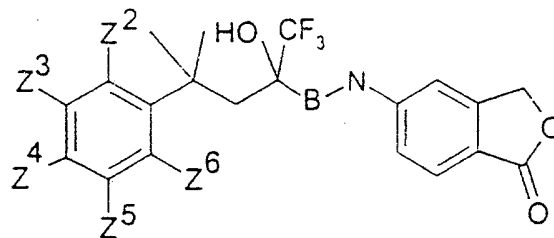
1,2 ml 1 M boortribromiidi diklorometaanlahusega. 16 tunni pärast lisatakse temperatuuril 0 °C segule jää, etüülatsetaat ja kaaliumvesinikkarbonaat, etüülatsetaadifaas eraldatakse, kuivatatakse (Na₂SO₄) ning aurutatakse kokku. Segust etüülatsetaat/diisopropüleeter/heksaan saadakse 120 mg 5-[4-(3-fluoro-4-hüdroksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-4-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliidi, sulamistemperatuur 139-140 °C.

Tabelis 13 toodud ühendid saadakse analoogiliselt näitega 86.

10

Tabel 13

15



20

25

30

Näide	B	Z ⁿ (≠H)	Sulamis- temperatuur (°C)	Isomeeria või [α] _D (c = 0,5) (2)
135	C=O	Z ² = OH	222-224	
136	C=O	Z ⁴ = OH	228-230	
137	C=O	Z ² = Z ⁵ = OH	265-267	
138	C=O	Z ² = OH, Z ⁵ = CH ₃	215-217	ratsemaat
139	C=O	Z ² = OH, Z ⁵ = CH ₃	173-174	(+)-vorm
140	C=O	Z ² = OH, Z ⁵ = CH ₃	173-174	(-)-vorm
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	ratsemaat
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	ratsemaat
149	C=O	Z ³ = NO ₂ , Z ⁴ = OH	167-169	ratsemaat

Näide	B	Z ⁿ (≠H)	Sulamis- temperatuur (°C)	Isomeeria või [α] _D (c = 0,5) (2)
150	C=O	Z ³ = Cl, Z ⁴ = OH	168-169	ratsemaat
151	C=O	Z ³ = Br, Z ⁴ = OH	105	ratsemaat

5 (1) Tabelis 13 toodud optiliselt aktiivsed ühendid lahutati analoogiliselt näitega 102.

(2) Metanoolis.

Näide 152

10 5-[4-(3-fluorofenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-4-2-trifluorometüül-
valeroüülamino]ftaliid

66 mg (3-fluoro-4-hüdroksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-4-2-
trifluorometüülvaleroüül]ftaliidi segatakse 16 tundi 126 mg
15 kaaliumkarbonaadi ja 108 mg 5-kloro-1-fenüül-1*H*-tetrasooliga
3 ml dimetüülformamiidis. Seejärel destilleeritakse dimetüül-
formamiid vaakumis ära ja jääk jaotatakse 1 N vesinikkloriid-
happe ning etüülatsetaadi vahel. Pärast veega pesemist etüül-
atsetaadifaas kuivatatakse (Na₂SO₄) ja aurutatakse kokku ning
20 jääki kromatografeeritakse silikageelil seguga heksaan/etüül-
atsetaat (1 : 1). Produkt hüdrogeenitakse 10 ml metanoolis
30 mg pallaadiumiga söel (10%). Pärast katalüsaatori eemalda-
mist ja lahusti kokkuaurutamist kromatografeeritakse produkti
silikageelil seguga heksaan/etüülatsetaat (1 : 1). Saadakse
25 49 mg 5-[4-(3-fluorofenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-4-2-trifluo-
rometüülvaleroüülamino]ftaliidi, sulamistemperatuur 157 °C.
Ratsemaadi lahutamisel analoogiliselt näitega 102 saadakse
(+)-vorm sulamistemperatuuriga 140-141 °C ja (-)-vorm sulamis-
temperatuuriga 141 °C.

Näide 1535-[2-hüdrosü-4-metüül-4-(3-tolüül)-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliid

5 Ühend valmistatakse analoogiliselt eelmise näitega 57 mg 5-[2-hüdrosü-4-(2-hüdrosü-5-metüülfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliidist, sulamistemperatuur 152-153 °C.

Ratsemaadi lahutamisel analoogiliselt näitega 102 saadakse
10 (+)-vorm sulamistemperatuuriga 148-149 °C ja (-)-vorm sulamistemperatuuriga 145-146 °C.

Näide 154

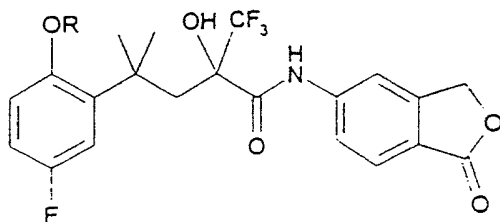
15 5-[4-(5-fluoro-2-etoksüfenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-4-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliid

44 mg 5-[4-(5-fluoro-2-hüdrosüfenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-4-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliidi 1 ml dimetüülformamiidis segatakse toatemperatuuril 24 tundi 28 mg kaaliumkarbonaadi ja 50 mg etüüljodiidiga. Segu segatakse veega ja ekstraheritakse etüülatsetaadiga, orgaanilist faasi pestakse veega, kuivatatakse (Na₂SO₄) ja pärast lahusti kokkuaurutamist saadakse 35 mg 5-[4-(5-fluoro-2-etoksüfenüül)-2-hüdrosü-4-metüül-4-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliidi, sulamistemperatuur 108 °C.

Tabelis 14 toodud ühendid valmistati analoogiliselt näitega 154.

30 Tabel 14

35



Näide	R	Sulamistempera- tuur (°C)	Isomeeria või $[\alpha]_D$ (c = 0,5) (2)
155	CH(CH ₃) ₂	153-154	ratsemaat
156	CH ₂ CH=CH ₂	152	ratsemaat
157	CH ₂ CH≡CH ₂	187-189	ratsemaat
5 158	CH ₂ CN	170-172	ratsemaat
159	CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	145	ratsemaat
160	CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	143	-131,5
161	CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	142-143	(+)-vorm

10

Näide 1625-[4-(3-kloro-4-metoksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluo-rometüülvaleroüülamino]ftaliid

15 22 mg 5-[2-hüdroksü-4-(4-metoksüfenüül)-4-metüül-2-trifluoro-
metüülvaleroüülamino]ftaliidi segatakse 5 tundi 1,5 ml meta-
noolis 20 mg N-klorosuktsiinimiidiga. Segu jaotatakse jäävee,
naatriumvesinikkarbonaadi lahuse ja etüülatsetaadi vahel,
etüülatsetaadifaas kuivatatakse ja aurutatakse kokku. Nii
20 saadakse 20 mg 5-[4-(3-kloro-4-metoksüfenüül)-2-hüdroksü-4-
metüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliidi, mis pärast
isopropüületris ümberkristallimist sulab temperatuuril 189-
191 °C.

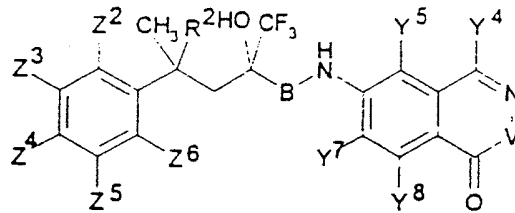
25 5-[4-(3-kloro-4-hüdroksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluo-rometüülvaleroüülamino]ftaliid

Saadakse 5-[4-(3-kloro-4-metoksüfenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-
2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliidist eetersideme lõ-
30 hustumisega analoogiliselt näitega 134, sulamistemperatuur
105 °C.

Ülalkirjeldatud meetoditega valmistati tabelis 15 toodud 2,3-
bensoksasinooni- ja ftaalasinooniderivaadid.

35

Tabel 15



5

10

15

20

25

Näi- de	R ²	V	Z ⁿ (≠H)	B	Y ⁿ (≠H)	Sulamis- tempe- ratuur (°C)	Isomeeria või [α] _D (c = 0,5) (2)
163	H	O		C=O	Y ⁴ = CH ₃	165-166	ratsemaat
164	H	O		C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	159-160	ratsemaat
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	ratsemaat
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	ratsemaat
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	ratsemaat
174	CH ₃	O	Z ² = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	190-191	(+)-vorm
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	ratsemaat
177	CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	188-189	(+)-vorm
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	ratsemaat
180	CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	170-171	-147,4

Näi- de	R ²	V	Z ⁿ (≠H)	B	Y ⁿ (≠H)	Sulamis- tempe- ratuur (°C)	Isomeeria või [α] _D (c = 0,5) (2)
181	CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	171	(+)-vorm
182	CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = Cl	C=O	Y ⁴ = CH ₃	182-184	ratsemaat
183	CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = Cl	C=O	Y ⁴ = CH ₃	198-199	(+)-vorm
184	CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = Cl	C=O	Y ⁴ = CH ₃	197-198	-90,2
5 185	CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	206-207	ratsemaat
186	CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	194-198	(+)-vorm
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	ratsemaat
189	CH ₃	O	Z ⁴ = CH ₃	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	187-188	ratsemaat
10 190	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	(+)-vorm
192	CH ₃	O	Z ⁴ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	188-190	ratsemaat
193	CH ₃	O	Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	219-220	ratsemaat
194	CH ₃	O	Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	231-233	-49,3
15 195	CH ₃	O	Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	231-233	(+)-vorm
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	ratsemaat
20 200	CH ₃	O	Z ² = OH, Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	232-234	(+)-vorm
201	CH ₃	O	Z ² = OH, Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	232-234	-34,1

Näi- de	R ²	V	Z ⁿ (≠H)	B	Y ⁿ (≠H)	Sulamis- tempe- ratuur (°C)	Isomeeria või [α] _D (c = 0,5) (2)
202	CH ₃	O	Z ² = OH, Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	248-250	ratsemaat
203	CH ₃	O	Z ³ = NO ₂ , Z ⁴ = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = CH ₃	215-217	ratsemaat
204	H	O		CH ₂	Y ⁴ = CH ₃	148-149	ratsemaat
205	CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ = CH ₃	132-133	ratsemaat
5 206	CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ = C ₂ H ₅	121-122	ratsemaat

(1) Tabelis 15 toodud optiliselt aktiivsed ühendid lahutati analoogiliselt näitega 102.

10 (2) Metanoolis.

Näide 207

5-(2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)benso-
[1.2.5]oksadiasool

15

Ühend saadakse analoogiliselt näitega 41 2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülpalderjanhappest ja 5-aminobenso[1.2.5]oksadiasoolist, sulamistemperatuur 192 °C.

20 Näide 208

5-(2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)benso-
[1.2.5]tiadiasool

25 Ühend saadakse analoogiliselt näitega 41 2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülpalderjanhappest ja 5-aminobenso[1.2.5]tiadiasoolist, sulamistemperatuur 166-167 °C.

Näide 209

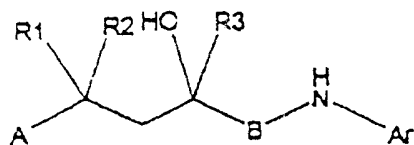
6-(2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)-1-metüülbensotriasool

5 Ühend saadakse analoogiliselt näitega 41 2-hüdroksü-4-fenüül-2-trifluorometüülpalderjanhapest ja 6-amino-1-metüülbensotriasoolist, sulamistemperatuur 194-196 °C.

PATENDINÕUDLUS

1. Ühendid üldvalemiga I

5



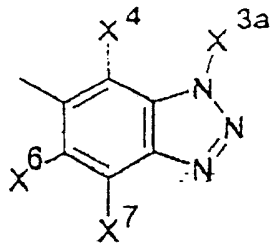
I,

10 milles

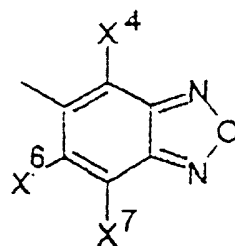
- R^1 ja R^2 on ühesugused või erinevad ja on vesinikuaatom, C_1 - C_5 -alküülrühm või halogeeniaatom, lisaks võivad need koos ahela C-aatomiga moodustada 3-7-liikmelise tsükli,
- R^3 on C_1 - C_5 -alküülrühm või osaliselt või täielikult fluori-
15 tud C_1 - C_5 -alküülrühm,
- A on mono- või bitsükliline aromaadne tsükkel, milles on vajaduse korral üks või mitu asendusrühma, mis on valitud halogeeniaatomite, C_1 - C_5 -alküülrühmade, C_2 - C_5 -alkenüülrühmade $-CR^5=CR^6R^7$, milles R^5 , R^6 ja R^7 on ühesugused või eri-
20 nevad ning on üksteisest sõltumatult vesinikuaatomid või C_1 - C_5 -alküülrühmad, hüdroksüülrühmade, hüdroksüülrühmade, mis on seotud C_1 - C_{10} -atsüül-, C_3 - C_{10} -karbalkoksüülrühmade, C_2 - C_5 -tsüanoalküül-, C_3 - C_{10} -asendamata või asendatud al-
25 lüül-, C_3 - C_{10} -asendamata või asendatud propargüül-, C_2 - C_5 -alkoksüülrühmade või osaliselt või täielikult fluoritud C_1 - C_5 -alküülrühmaga, tsüano- või nitrorühmade, C_1 - C_5 -alk-
30 oksü-, C_1 - C_5 -alküültio-, mono- või diasendatud C_1 - C_{10} -ami-
no- või osaliselt või täielikult fluori-
35 tud C_1 - C_5 -alküülrühmadega asendatud mono- või bitsükliliste aromaatsete ringsüsteemide hulgast,
on esterrühm $-COOR^4$, milles R^4 on C_1 - C_5 -alküülrühm,
on alkenüülrühm $-CR^5=CR^6R^7$, milles R^5 , R^6 ja R^7 on ühesugu-
sed või erinevad ning on üksteisest sõltumatult vesiniku-
või halogeeniaatomid, arüül- või C_1 - C_5 -alküülrühmad,
on alküülrühm $-C\equiv CR^5$, milles R^5 on vesinikuaatom või C_1 -
 C_5 -alküülrühm,
on osaliselt või täielikult fluori-
tud C_1 - C_5 -alküülrühm,

B on karbonüül- või CH_2 -rühm, ja
 Ar on ringsüsteem, mis on valitud üldiste osavalemite 2-11
 hulgast

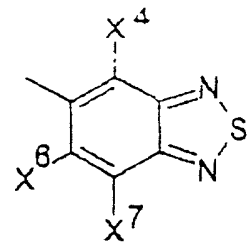
5



2

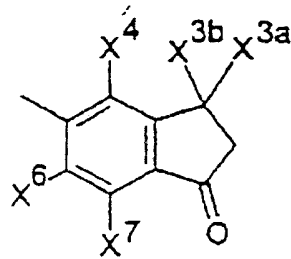


3

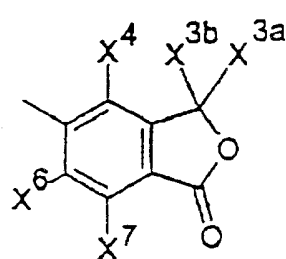


4

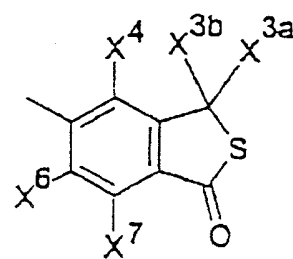
10



5



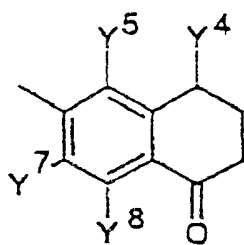
6



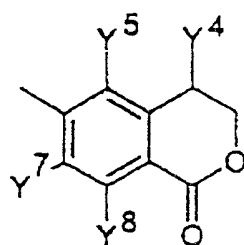
7

15

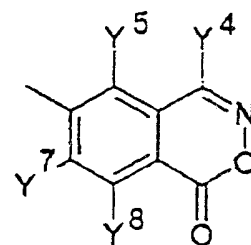
20



8



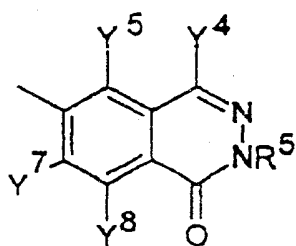
9



10

25

30



11

35

milles

rühmad X^{3a} , X^4 , X^6 , X^7 (osavalemis 2), X^4 , X^6 , X^7 (osavalemities 3 ja 4), X^{3a} , X^{3b} , X^4 , X^6 , X^7 (osavalemities 5, 6 ja 7) või Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (osavalemities 8, 9, 10 ja 11) on ühesugused või erinevad ja on valitud vesinikuaatomite, C_1 - C_5 -alküülrühmade, mis võivad
 5 täiendavalt sisaldada vajaduse korral veel C_1 - C_5 -alküülrühmaga eeterdatud või C_1 - C_5 -alkanoüülrühmaga esterdatud hüdroksüülrühma, osaliselt või täielikult fluoritud C_1 - C_5 -alküülrühmi või C_2 - C_5 -alkenüülrühmi

- $CR^5=CR^6R^7$ -rühmade, milles R^5 , R^6 ja R^7 on ülalmainitud tähendusega, alkünüülrühmade $-C\equiv CR^5$, milles R^5 on ülalmainitud tähendusega, hulgast,

rühmad X^{3a} ja X^{3b} võivad koos bensokondenseeritud ringsüsteemi 5, 6 või 7 süsinikuaatomiga moodustada 3-7-lülilise tsükli, lisaks võivad rühmad X^4 , X^6 , X^7 (osavalemities 2, 3, 4, 5, 6 ja
 15 7) või Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (osavalemities 8, 9, 10 ja 11) olla valitud halogeeniaatomite, hüdroksüül-, C_1 - C_5 -alkoksü- või C_1 - C_5 -alkanoüüloksürühmade hulgast,

samuti ka juhul, kui B on CH_2 -rühm, ühendite üldvalemiga I füsioloogiliselt vastuvõetavad happeliitsoolad.

20

2. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1 ratsemaatide või diastereoisomeeride segude kujul.

3. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1 eraldatud
 25 optiliste isomeeride kujul.

4. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, mis erinevad selle poolest, et R^1 ja R^2 on ühesugused või erinevad ja on vesinikuaatom, metüül- või etüülrühm, või moodustavad koos
 30 ahela C-aatomiga tsüklopropüültsükli.

5. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, mis erinevad selle poolest, et R^3 on C_1 - C_5 -perfluoroalküülrühm.

35 6. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, mis erinevad selle poolest, et A on benseeni-, naftaleeni- või tiofeenitsükkel, mis on vajaduse korral asendatud ühe või mitme

asendusrühmaga, mis on valitud fluori-, kloori-, broomiaatomite, metüül- või etüülrühmade, $(CH_2)_n$ -rühma ($n = 3, 4, 5$), mis koos aromaatses rühma A 2 naabruses paikneva C-aatomiga moodustab $(n+2)$ -liikmelise tsükli, mis võib olla ka küllastumata, 5 vinüül-, hüdroksüül-, metoksü- ja etoksürühmade hulgast.

7. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, mis erinevad selle poolest, et X^{3a} on vesinikuaatom või C_1-C_5 -alküülrühm.

10

8. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, mis erinevad selle poolest, et X^{3a} ja X^{3b} on ühesugused või erinevad ja on vesinikuaatom või C_1-C_5 -alküülrühm.

15 9. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, mis erinevad selle poolest, et X^4 , X^6 ja X^7 on ühesugused või erinevad ja on üksteisest sõltumatult vesiniku- või halogeeniaatom.

20 10. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, mis erinevad selle poolest, et Y^4 on C_1-C_5 -alküül- või C_1-C_5 -perfluoroalküülrühm.

25 11. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, mis erinevad selle poolest, et Y^5 , Y^7 ja Y^8 on ühesugused või erinevad ja on üksteisest sõltumatult vesiniku- või halogeeniaatom.

30 12. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, mis erinevad selle poolest, et R^1 ja R^2 on ühesugused või erinevad ning on vesinikuaatom, metüül- või etüülrühm, samuti võivad nad koos ahela C-aatomiga moodustada tsüklopropüültsükli, R^3 on C_1-C_5 -perfluoroalküülrühm, A on benseeni-, naftaleeni- või tiofeenitsükkel, mis on vajaduse korral asendatud ühe või mitme asendusrühmaga, mis on valitud fluori-, kloori-, broomiaatomite, metüül- või etüülrühmade, $(CH_2)_n$ -rühma ($n = 3, 4, 5$), mis koos aromaatses rühma A 2 naabruses paikneva C-aatomiga moodustab $(n+2)$ -liikmelise tsükli ja mis võib olla ka küllas-

35

tumata, vinüül-, hüdroksüül-, metoksü- ja etoksürühmade hulgast, X^{3a} on kas vesinikuaatom või C_1-C_5 -alküülrühm, või X^{3a} ja X^{3b} on ühesugused või erinevad ja on vesinikuaatom või C_1-C_5 -alküülrühm, X^4 , X^6 ja X^7 on ühesugused või erinevad ja on üks-
 5 teisest sõltumatult vesiniku- või halogeeniaatom, või Y^4 on C_1-C_5 -alküül- või C_1-C_5 -perfluoroalküülrühm, Y^5 , Y^7 ja Y^8 on ühesugused või erinevad ja on üksteisest sõltumatult vesiniku- või halogeeniaatom ning teised asendusrühmad on kõik valemi I juures toodud tähendusega.

10

13. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, milles Ar on ringsüsteem osavalemiga 6.

14. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, milles
 15 Ar on ringsüsteem osavalemiga 7.

15. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, milles Ar on ringsüsteem osavalemiga 10.

20 16. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, milles Ar on ringsüsteem osavalemiga 11.

17. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, nimelt
 4-bromo-5-(2-hüdroksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)ftaliid,
 25

6-bromo-5-(2-hüdroksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)ftaliid,

5-(2-hüdroksü-4-metüül-2-pentafluoroetüül-4-fenüülvaleroüülamino)ftaliid,

30 5-[2-hüdroksü-4-(3-metoksüfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliid,

5-[2-hüdroksü-4-(4-metoksüfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliid,

5-[2-hüdroksü-4-(2-hüdroksüfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliid,
 35

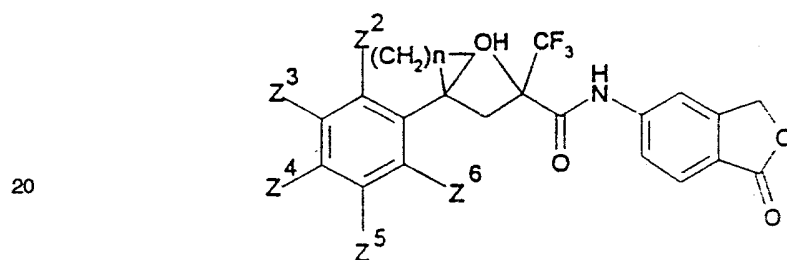
5-[4-(2-fluorofenüül)-2-hüdroksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino]ftaliid,

- 5-[4-(4-fluorofenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 5-[4-(4-klorofenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 5 5-[4-(4-bromofenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 5-[2-hüdoksü-4-metüül-4-(4-tolüül)-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 5-[2-hüdoksü-4-metüül-4-(3-tolüül)-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 10 5-[4-(4-tsüanofenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 5-[4-(3,4-dimetüülfenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 15 5-[4-(3,5-dimetüülfenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 5-[2-hüdoksü-4-(2-metoksü-5-metüülfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 5-[4-(5-kloro-2-hüdoksüfenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 20 5-[4-(5-fluoro-2-hüdoksüfenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 5-[2-hüdoksü-4-(2-hüdoksü-5-metüülfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 25 5-[4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 5-[4-(2-fluoro-4-metoksüfenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 5-[4-(3-fluoro-4-metoksüfenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 30 5-(2-hüdoksü-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino)ftaliid,
 5-[2-hüdoksü-4-(2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 35 5-[4-(5-kloro-2-metoksüfenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüülvaleroöülamino]ftaliid,
 5-(2-hüdoksü-4-fenüül-2-trifluorometüülpentüülamino)ftaliid,

- 5-(2-hüdoksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülpentüülami-
no)ftaliid,
5-[4-(4-fluorofenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüül-
pentüülamino]ftaliid,
5 5-[4-(5-fluoro-2-hüdoksüfenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-tri-
fluorometüülpentüülamino]ftaliid,
6-atsetüül-5-(2-hüdoksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüül-
valeroüülamino)ftaliid,
5-[4-(3-fluoro-4-hüdoksüfenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-tri-
10 fluorometüülvaleroüülamino]ftaliid,
5-[4-(3-fluorofenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüül-
valeroüülamino]ftaliid,
6-(3-hüdoksü-3-metüül-1-butünüül)-5-(2-hüdoksü-4-metüül-4-
fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülamino)ftaliid,
15 6-(2-hüdoksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülami-
no)-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oon,
6-(2-hüdoksü-4-metüül-4-fenüül-2-trifluorometüülvaleroüülami-
no)-4-trifluorometüül-2,3-bensoksasiin-1-oon,
4-etüül-6-(2-hüdoksü-4-fenüül-2-trifluorometüülpentüülamino)-
20 2,3-bensoksasiin-1-oon,
4-etüül-6-[2-hüdoksü-4-(2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-trifluo-
rometüülvaleroüülamino]-2,3-bensoksasiin-1-oon,
6-[2-hüdoksü-4-(2-metoksüfenüül)-4-metüül-2-trifluorometüül-
valeroüülamino]-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oon,
25 4-etüül-6-[2-hüdoksü-4-metüül-4-(4-metüülfenüül)-2-trifluoro-
metüülvaleroüülamino]-2,3-bensoksasiin-1-oon,
6-[4-(4-bromofenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-trifluorometüül-
valeroüülamino]-4-etüül-2,3-bensoksasiin-1-oon,
4-etüül-6-[4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-
30 trifluorometüülvaleroüülamino]-2,3-bensoksasiin-1-oon,
6-[4-(5-fluoro-2-metoksüfenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-tri-
fluorometüülvaleroüülamino]-4-metüül-2,3-bensoksasiin-1-oon,
1-(4-nitro-3-trifluorometüülanylino)-4-fenüül-2-trifluorome-
tüül-2-pentanool,
35 1-(4-nitro-3-trifluorometüülanylino)-4-fenüül-2-trifluorome-
tüül-2-pentanool,

- 5-(2-hüdoksü-4,4-dimetüül-2-trifluorometüül-5-heksenoüülami-
no)ftaliid,
5-[2-hüdoksü-3-(1-fenüültsüklopropüül)-2-trifluorometüülpro-
pionüülamino]ftaliid,
5-[2-hüdoksü-3-(1-fenüültsüklobutüül)-2-trifluorometüülpro-
pionüülamino]ftaliid,
5-[2-hüdoksü-3-(1-fenüültsükloheksüül)-2-trifluorometüülpro-
pionüülamino]ftaliid,
6-(2-hüdoksü-2,4-dimetüül-4-fenüülvaleroüülamino)-4-metüül-
2,3-bensoksasiin-1-oon,
5-[4-(3-kloro-4-metoksüfenüül)-2-hüdoksü-4-metüül-2-tri-
fluorometüülvaleroüülamino]ftaliid.

18. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, nimelt
15 ühendid



25

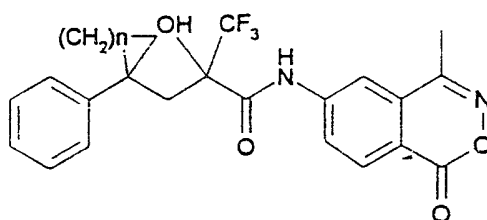
30

35

n	Z ⁿ (≠H)	Isomeeria
1		ratsemaat
1		(+)-enantiomeer
1		(-)-enantiomeer
1	3-F	ratsemaat
1	2-Cl	ratsemaat
1	4-Cl	ratsemaat
1	4-Cl	(+)-enantiomeer
1	4-Cl	(-)-enantiomeer
1	2-Br	ratsemaat
1	3-Br	ratsemaat
1	2,4-Cl ₂	ratsemaat
1	2-OCH ₃	(+)-enantiomeer

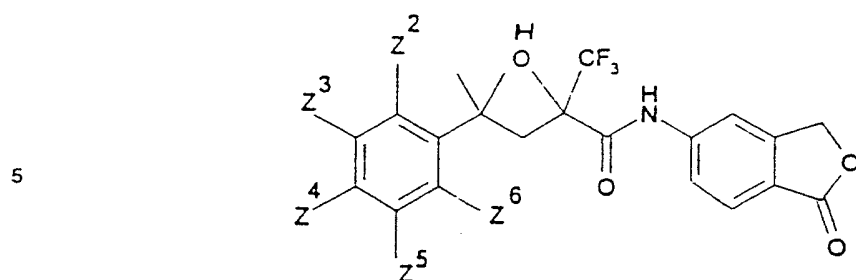
n	Z ⁿ (≠H)	Isomeeria
1	2-OCH ₃	(-)-enantiomeer
1	3-OCH ₃	ratsemaat
1	3-CF ₃	ratsemaat
2		ratsemaat
5 2		(+)-enantiomeer
2		(-)-enantiomeer
3		(+)-enantiomeer
3	4-CH ₃	ratsemaat
4		ratsemaat
10 4		(+)-enantiomeer
4		(-)-enantiomeer

19. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, nimelt
15 ühendid



n	Isomeeria
1	ratsemaat
1	(+)-enantiomeer
25	(-)-enantiomeer
2	ratsemaat
4	ratsemaat
4	(+)-enantiomeer
4	(-)-enantiomeer

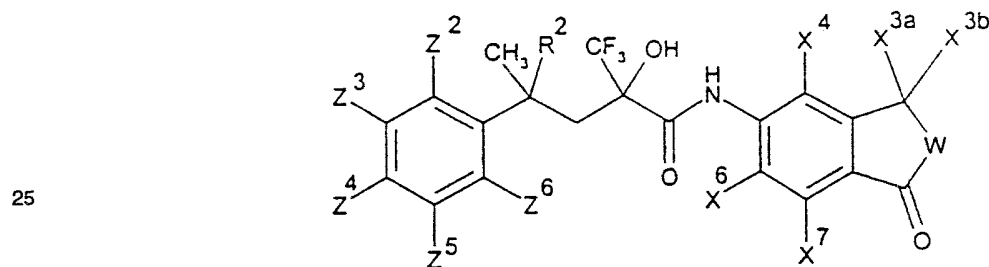
20. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, nimelt
ühendid



10

Z^n ($\neq H$)
$Z^2 = I$
$Z^3 = Cl$
15 $Z^3 = Br$
$Z^3 = I$

21. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, nimelt
20 ühendid



30

R^2	W	X^n ($\neq H$)	Z^n ($\neq H$)	Isomeeria
H	O	$X^{3a}/X^{3b} = H/CH_3$		diastereomeeride segu
H	O	$X^{3a} = H, X^{3b} = CH_3$		(+)-vorm
H	O	$X^{3a} = H, X^{3b} = CH_3$		(-)-vorm
H	O	$X^{3a} = CH_3, X^{3b} = H$		(+)-vorm
H	O	$X^{3a} = CH_3, X^{3b} = H$		(-)-vorm
H	O	$X^{3a} = C_2H_5$		
35 H	O	$X^{3a} = CH=CH_2$		

R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	Isomeeria
H	0	X ^{3a} = CH=CH ₂ -CH ₃		
H	0	X ^{3a} = CF ₃		
H	0	X ^{3a} = X ^{3b} = CH ₃		
H	0	X ^{3a} = X ^{3b} = C ₂ H ₅		
5	0	X ^{3a} +X ^{3b} = (CH ₂) ₄		
H	0	X ⁴ = Br		
CH ₃	0			
CH ₃	0	X ⁴ = Br		
CH ₃	0		Z ² = CH ₃	ratsemaat
10	0		Z ² = CH ₃	(+)-vorm
CH ₃	0		Z ² = CH ₃	(-)-vorm
CH ₃	0		Z ⁴ = CH ₃	

R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	Isomeeria
15	0		Z ³ = Z ⁴ = CH ₃	ratsemaat
CH ₃	0		Z ³ = Z ⁴ = CH ₃	(+)-vorm
CH ₃	0		Z ³ = Z ⁴ = CH ₃	(-)-vorm
CH ₃	0		Z ³ = Z ⁵ = CH ₃	ratsemaat
CH ₃	0		Z ³ = Z ⁵ = CH ₃	(+)-vorm
20	0		Z ³ = Z ⁵ = CH ₃	(-)-vorm
CH ₃	0		Z ³ /Z ⁴ = (CH ₂) ₃	
CH ₃	0		Z ³ /Z ⁴ = -CH=CH-CH=CH-	
CH ₃	0		Z ⁴ = F	
CH ₃	0		Z ⁴ = Cl	
25	0		Z ⁴ = Br	
CH ₃	0		Z ² = OCH ₃	ratsemaat
CH ₃	0		Z ⁴ = OCH ₃	
CH ₃	0		Z ² = Z ⁵ = OCH ₃	
CH ₃	0		Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = CH ₃	ratsemaat
30	0		Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = CH ₃	(+)-vorm
CH ₃	0		Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = CH ₃	(-)-vorm
CH ₃	0		Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = F	
CH ₃	0		Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	

R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	Isomeeria
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	ratsemaat
CH ₃	O		Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = Cl	(+)-vorm

5

R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	Isomeeria
CH ₃	O		Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = Cl	(-)-vorm
H	S			
CH ₃	S			
H	CH ₂			
H	O-CH ₂ (3)			

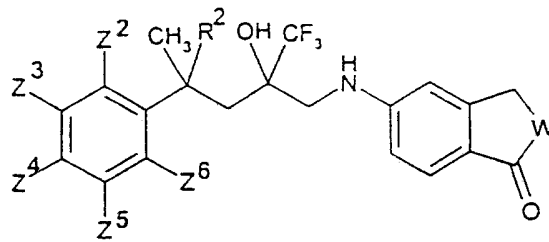
10

R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	Isomeeria
CH ₃	O		Z ⁴ = CH=CH ₂	ratsemaat
CH ₃	O		Z ⁴ = CN	ratsemaat
CH ₃	O		Z ⁴ = COCH ₃	ratsemaat
CH ₃	O		Z ⁴ = CONH ₂	ratsemaat
CH ₃	O		Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = Br	ratsemaat
CH ₃	O		Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = Br	(+)-enantiomeer
CH ₃	O		Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = Br	(-)-vorm
CH ₃	O		Z ² = Br, Z ⁴ = OCH ₃	ratsemaat
CH ₃	O		Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = CN	ratsemaat
CH ₃	O		Z ³ = NO ₂ , Z ⁴ = OCH ₃	ratsemaat
CH ₃	O		Z ² = COCH ₃ , Z ⁴ = CH(CH ₃) ₂	ratsemaat
CH ₃	O		Z ³ = COCH ₃ , Z ⁴ = OCH ₃	ratsemaat

25

22. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, nimelt ühendid

5



10

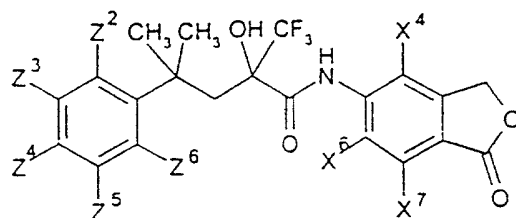
R^2	W	Z^n ($\neq H$)	Isomeeria
H	O		ratsemaat
H	O		(+)-vorm
H	O		(-)-vorm
CH_3	O		ratsemaat
CH_3	O		(+)-vorm
CH_3	O		(-)-vorm
CH_3	O	$Z^4 = F$	ratsemaat
CH_3	O	$Z^4 = F$	(+)-vorm
CH_3	O	$Z^4 = F$	(-)-vorm
CH_3	O	$Z^2 = OCH_3, Z^5 = F$	
H	CH_2		
H	OCH_2 (3)		

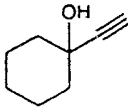
15

20

23. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, nimelt ühendid

30

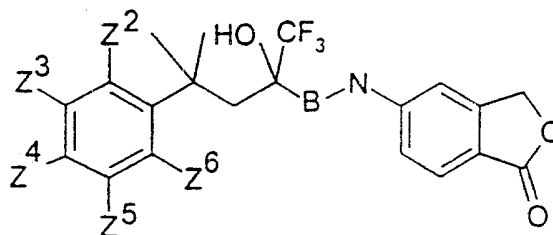


	X^n ($\neq H$)	Z^n ($\neq H$)
	$X^4 = CH=CH_2$	
	$X^6 = CH=CH_2$	
5	$X^6 = C(OC_2H_5)=CH_2$	
	$X^6 = C\equiv C-CH_2OH$	
	$X^6 = C_6H_5$	
10	$X^6 =$ 	
	$X^6 = C_6H_4OCH_3$ (<i>p</i> -)	
		$Z^3 = CH=CH_2$
		$Z^3 = C_2H_5$
15		$Z^3 = COCH_3$
		$Z^3 = CN$
		$Z^4 = CH=CH_2$
		$Z^4 = COCH_3$

20

24. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, nimelt ühendid

25

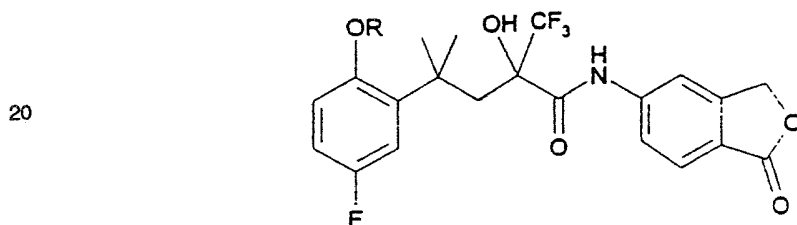


30

B	Z^n ($\neq H$)	Isomeeria
C=O	$Z^2 = OH$	
C=O	$Z^4 = OH$	
C=O	$Z^2 = Z^5 = OH$	
C=O	$Z^2 = OH, Z^5 = CH_3$	ratsemaat
35 C=O	$Z^2 = OH, Z^5 = CH_3$	(+)-vorm

B	Z^n ($\neq H$)	Isomeeria	
30	$C=O$	$Z^2 = OH, Z^5 = CH_3$	(-)-vorm
	$C=O$	$Z^2 = OH, Z^4 = F$	
	$C=O$	$Z^2 = OH, Z^5 = F$	
	$C=O$	$Z^4 = OH, Z^2 = F$	
5	$C=O$	$Z^2 = OH, Z^5 = Cl$	
	CH_2	$Z^2 = OH, Z^5 = F$	ratsemaat
	CH_2	$Z^2 = OH, Z^5 = F$	(+)-vorm
	CH_2	$Z^2 = OH, Z^5 = F$	(-)-vorm
	$C=O$	$Z^2 = OH, Z^4 = Br$	ratsemaat
10	$C=O$	$Z^3 = NO_2, Z^4 = OH$	ratsemaat
	$C=O$	$Z^3 = Cl, Z^4 = OH$	ratsemaat
	$C=O$	$Z^3 = Br, Z^4 = OH$	ratsemaat

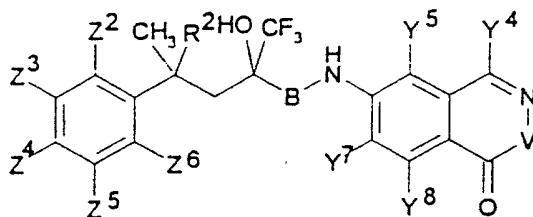
15 25. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, nimelt ühendid



R	Isomeeria	
25	$CH(CH_3)_2$	ratsemaat
	$CH_2CH=CH_2$	ratsemaat
	$CH_2CH\equiv CH_2$	ratsemaat
	CH_2CN	ratsemaat
	$CH_2COOC(CH_3)_3$	ratsemaat
30	$CH_2COOC(CH_3)_3$	(-)-vorm
	$CH_2COOC(CH_3)_3$	(+)-vorm

26. Ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1, nimelt ühendid

5



10

R ²	V	Z ⁿ (≠H)	B	Y ⁿ (≠H)	Isomeeria
H	O		C=O	Y ⁴ = CH ₃	ratsemaat
H	O		C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	ratsemaat
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ = CH ₃	(+)-vorm
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ = CH ₃	(-)-vorm
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	ratsemaat
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(+)-vorm
CH ₃	O		C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(-)-vorm

15

R ²	V	Z ⁿ (≠H)	B	Y ⁿ (≠H)	Isomeeria
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = CH ₃	ratsemaat
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(-)-vorm
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(+)-vorm
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	ratsemaat
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(+)-vorm
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(-)-vorm
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	ratsemaat
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(+)-vorm
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(-)-vorm
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	ratsemaat
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(-)-vorm
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(+)-vorm
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = Cl	C=O	Y ⁴ = CH ₃	ratsemaat
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = Cl	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(+)-vorm
CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁵ = Cl	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(-)-vorm

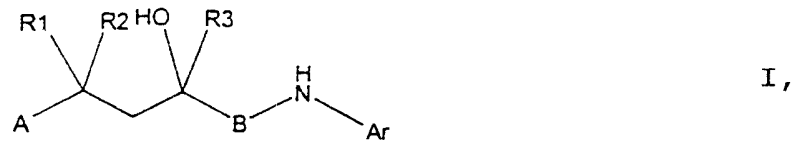
30

	R ²	V	Z ⁿ (≠H)	B	Y ⁿ (≠H)	Isomeeria
10	CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	ratsemaat
	CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(+)-vorm
	CH ₃	O	Z ² = OCH ₃ , Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(-)-vorm
	CH ₃	O	Z ⁴ = CH ₃	C=O	Y ⁴ = CH ₃	ratsemaat
5	CH ₃	O	Z ⁴ = CH ₃	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	ratsemaat
	CH ₃	O	Z ⁴ = CH ₃	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(-)-vorm
	CH ₃	O	Z ⁴ = CH ₃	C=O	Y ⁴ = C ₂ H ₅	(+)-vorm
	CH ₃	O	Z ⁴ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	ratsemaat
	CH ₃	O	Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	ratsemaat
10	CH ₃	O	Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(-)-vorm
	CH ₃	O	Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(+)-vorm
	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ = CF ₃	
	CH ₃	NH		C=O	Y ⁴ = CH ₃	
	CH ₃	NCH ₃		C=O	Y ⁴ = CH ₃	
15	CH ₃	O	Z ² = OH, Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	ratsemaat
	CH ₃	O	Z ² = OH, Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(+)-vorm
	CH ₃	O	Z ² = OH, Z ⁵ = F	C=O	Y ⁴ = CH ₃	(-)-vorm
	CH ₃	O	Z ² = OH, Z ⁴ = Br	C=O	Y ⁴ = CH ₃	ratsemaat
	CH ₃	O	Z ³ = NO ₂ , Z ⁴ = OCH ₃	C=O	Y ⁴ = CH ₃	ratsemaat
20	H	O		CH ₂	Y ⁴ = CH ₃	ratsemaat
	CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ = CH ₃	ratsemaat
	CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ = C ₂ H ₅	ratsemaat

25 27. Farmatseutilised preparaadid, mis sisaldavad vähemalt üht nõudluspunktile 1 vastavat ühendit üldvalemiga I ja farmatseutiliselt vastuvõetavat kandjat.

28. Nõudluspunktile 1 vastavate ühendite üldvalemiga I kasutamine farmatseutiliste preparaatide valmistamiseks.

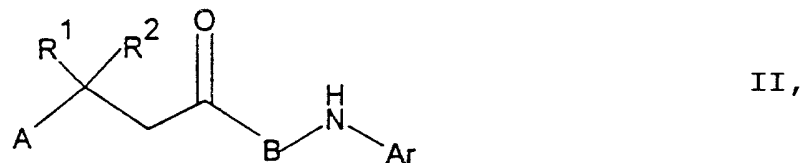
29. Ühendite üldvalemiga I



5

milles A, B, Ar, R¹, R² ja R³ on nõudluspunktis 1 määratletud tähendusega, valmistamismeetod, mis erineb selle poolest, et karbonüülühendil üldvalemiga II

10

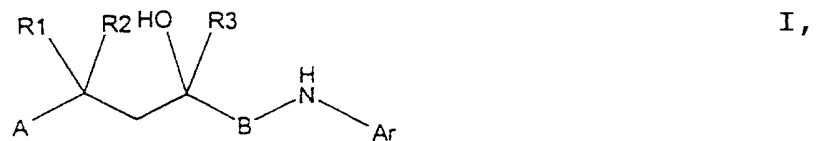


milles A, B, Ar, R¹ ja R² on valemi I korral toodud tähendusega, lastakse reageerida ühendiga üldvalemiga C_nF_{2n+1}-SR³, milles R³ on valemi I korral toodud tähendusega, kas katalüsaatori manulusel või alküülmetallühendiga, näiteks Grignardi reaktiiviga või alküüllitiumiga, saamaks ühendit valemiga I.

30. Meetod vastavalt nõudluspunktile 29, mis erineb selle poolest, et katalüsaatoriks on fluoriidisool või leelismetalli karbonaat.

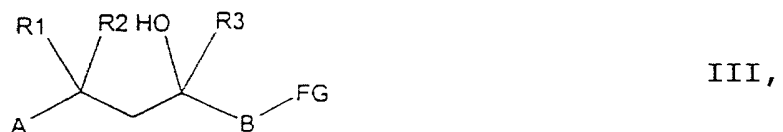
31. Ühendite üldvalemiga I

25



30 milles A, B, Ar, R¹, R² ja R³ on nõudluspunktis 1 määratletud tähendusega, valmistamismeetod, mis erineb selle poolest, et ühendil üldvalemiga III

35

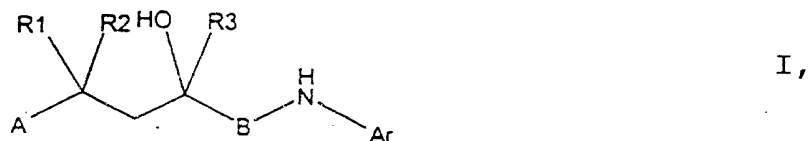


milles A, B, R¹, R² ja R³ on üldvalemi I korral toodud tähendusega ja FG tähendab lahkuvat rühma, lastakse reageerida ühendiga Ar-NH-R¹¹, kusjuures R¹¹ on vesinikuaatom või C₁-C₅-alkaanüülrühm ning Ar on üldvalemi I korral toodud tähendusega, ja seejärel eraldatakse vajaduse korral rühm R¹¹.

32. Meetod vastavalt nõudluspunktile 31, mis erineb selle poolest, et lahkuv rühm FG ühendis üldvalemiga III on kloori-, broomi- või joodiaatom, tosülaat- või mesülaatrühm või C₁-C₄-perfluoroalküülsulfonüüloksürühm.

33. Meetod vastavalt nõudluspunktile 32, mis erineb selle poolest, et ühend üldvalemiga III on vastavast karboksüülhappest vaheühendina moodustunud happekloriid.

34. Ühendite üldvalemiga I



milles A, Ar, R¹, R² ja R³ on nõudluspunktis 1 määratletud tähendusega ja B on CH₂-rühm, valmistamismeetod, mis erineb selle poolest, et ühendil üldvalemiga IV



milles A, R¹, R² ja R³ on valemi I korral toodud tähendusega, lastakse reageerida ühendiga valemiga Ar-NH-R¹¹, milles R¹¹ ja Ar on nõudluspunktis 23 toodud tähendusega, ja seejärel eraldatakse vajaduse korral rühm R¹¹.