

(19) **KG** (11) **176** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁶ **C07D 255/27;**
A61K 31/16

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 940145.1

(22) 26.07.1994

(31) 90 23 535.9

(32) 30.10.1990

(33) GB

(46) 01.01.1997, Бюл. №3, 1997

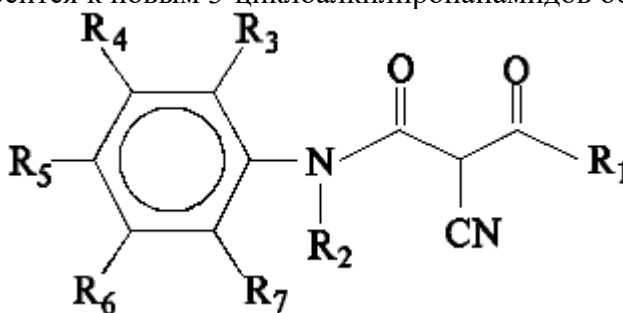
(71)(73) Руссель-Юклаф, FR

(72) Филип Томас Хамблетон, Чарльз Джон Роберт Хеджекок, Девид Пол Кей, Элизабет Анн Куо, Вильфред Роджф Тулли, GB

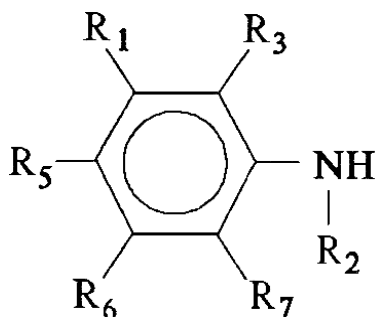
(56) EP №326107, C07C 255/17, 1989. DE №2555789, C07C 121/415, 1977

(54) **3-циклоалкил-пропанамиды, проявляющие противовоспалительную и иммуноподавляющую активность, способ их получения, цианамид и фармацевтическая композиция**

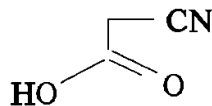
(57) Изобретение относится к новым 3-циклоалкилпропанамидам общей формулы:



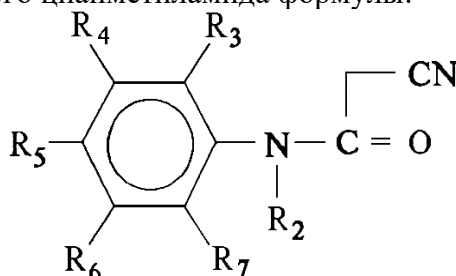
их таутомерным формам и их солям, проявляющим противовоспалительную и иммуноподавляющую активность. Изобретение относится также к способу получения указанных выше соединений, основанному на взаимодействии производного бензоламина формулы:



с цианокислотой формулы



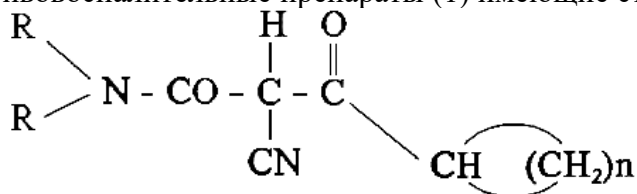
с получением промежуточного цианметиламида формулы:



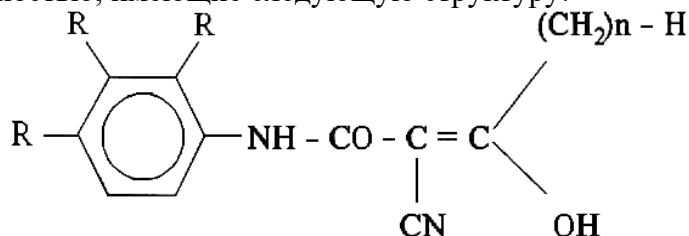
которое обрабатывают последовательно гибридом натрия и соединением Гал COR_1 . Изобретение относится к цианметиламиду указанной выше формулы в качестве промежуточного соединения синтеза новых соединений формулы I. Изобретение относится к фарм-композициям, обладающим противовоспалительной и иммуноподавляющей активностью, включающей в качестве активного начала соединение формулы I. 4 с. и 4 з.п. ф-лы, 2 табл., 51 пр.

Изобретение относится к медицине, в частности к противовоспалительным и иммуноподавляющим средствам.

Известны противовоспалительные препараты (1) имеющие структуру:



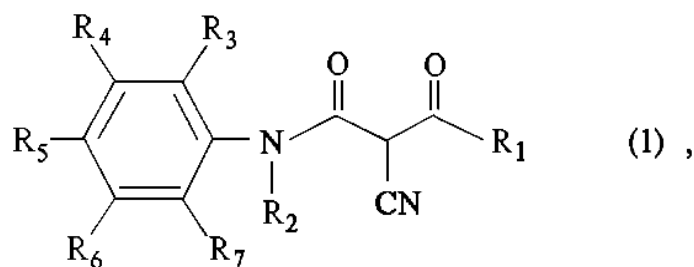
Также известны препараты (2), обладающие анальгетической и антимикозной и фунгицидной активностью, имеющие следующую структуру:



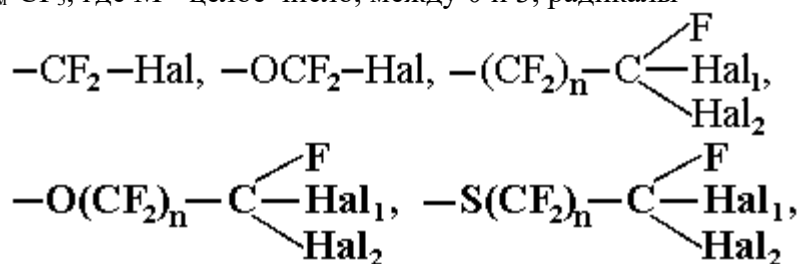
Соединения согласно изобретению отличаются от известных своей химической структурой, обуславливающей свойства, отличающиеся от свойств известных соединений.

Изобретение касается новых 3-циклоалкилпропанамидов, их таутомерных видов и их солей, а также как и способа получения, применения в качестве лекарств этих новых продуктов и составов, содержащих эти продукты.

Предметом изобретения являются новые 3-циклоалкилпропанамиды, отвечающие общей формуле (1):



где R₁-циклоалкильная группировка, содержащая 3-6 атомов углерода; R₂ - атом водорода, радикал алкил, содержащий 1-3 атома углерода; R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ - одинаковые или различные - атом водорода, атом галогена, прямолинейный или разветвленный радикал алкил, с 1-6 атомами углерода, прямолинейный или разветвленный радикал алкокси с 1-6 атомами углерода, радикал алкилтио с 1-6 атомами углерода, ради-кал-/CH₂/_М-CF₃,-O-/CH₂/_М-CF₃, -/CH₂/_М-CF₃, где М - целое число, между 0 и 3, радикалы



или



где n - целое число, между 1 и 3, Hal₁ и Hal₂ - одинаковые или различные, Hal₁ и Hal₃ - атом галогена, или R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ - одинаковые или различные - группировка нитро, азидо, нитрил, группировка-CO-R¹, где R¹-радикал гидрокси, алкил или алкокси с 1-3 атомами углерода или, R₃ и R₄ образуют вместе группировку -O-CH₂-O-, а также как и их аддитивные соли с минеральными или органическими основаниями.

В общей формулы (1) и в том, что следует под циклоалкильной группировкой с 3-6 атомами углерода, подразумевают радикал циклопропил, циклобутил, цикlopентил, или циклогексил; под радикалом алкил с 1-3 атомами углерода подразумевают радикал метил, этил, пропил, изопропил; под радикалом алкил с 1-6 атомами углерода подразумевают, предпочтительно, радикал метил, этил, пропил, изопропил, прямолинейный или разветвленный бутил, прямолинейный или разветвленный пентил, прямолинейный или разветвленный гексил; под радикалом алкокси с 1-6 атомами углерода подразумевают, например, радикал метокси, этокси, пропокси, изопропокси, прямолинейный или разветвленный бутокси, прямолинейный или разветвленный пентилокси, прямолинейный или разветвленный гексилокси; под радикалом алкилтио с 1-6 атомами углерода, подразумевают, например, радикал метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, прямолинейный или разветвленный бутилтио, прямолинейный или разветвленный пентилтио, прямолинейный или разветвленный гексилтио; под атомом галогена, предпочтительно, подразумевают атом фтора, хлора, брома или иода.

Аддитивными солями с минеральными или органическими основаниями, могут быть, например, соли, образованные с минеральными основаниями, такие как соли натрия, калия, лития, кальция, магния или аммония.

Среди органических оснований, можно привести, метиламин, пропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, N,N-диметилэтанолламин, трис/гидрокси метил/аминометан, этанолламин, пиридин, пиколлин, дициклогексиламин, морфолин, бензиламин, прокаин, лизин, аргинин, гистидин, N-метилглюкамин.

Среди продуктов, являющихся предметом изобретения, можно привести, в частности, производные, отвечающие формуле (1), которая дана выше, а также как и их соли, отличающиеся тем, что в данной формуле (1), R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ - одинаковые или различные

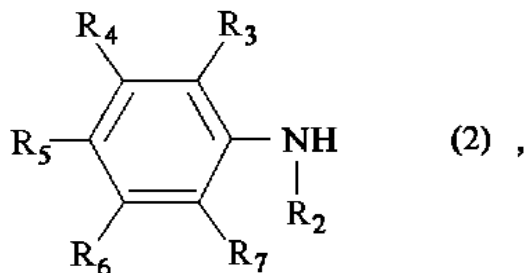
- атом водорода, атом фтора, хлора, брома или иода, радикал метил, этил, третбутил, метокси, метилтио, трифторметил, трифторметокси, трифторметилтио, пентафторэтил, бромдифторметокси, ацетил, гидроксикарбонил, метоксикарбонил, нитро, азидо, нитрил или R_4 или R_5 образуют вместе группировку $O-CH_2-O-$, R_2 - атом водорода, или радикал метил, R_1 имеет уже указанное значение, а также как и их аддитивные соли с минеральными или органическими основаниями.

Среди этих последних, особенно можно привести производные, отвечающие формуле (1), данной выше, отличающиеся тем, что в данной формуле (1), R_1 - группировка циклопропил, R_2 - атом водорода или радикал метил, R_3, R_4, R_5, R_6 и R_7 - одинаковые или различные - атом водорода, атом фтора, хлора или иода, радикал метил, трифторметил или нитро, а также как и их аддитивные соли с минеральными или органическими основаниями.

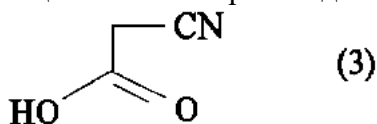
Среди этих последних особенно удерживают производные формулы (1), названия которых следуют:

1-/4-нитрофенилкарбамоил/-2-циклопропил-2-оксопропионитрил;
1-/4-цианофенилкарбамоил/-2-циклопропил-2-оксопропионитрил,
1-/4-хлор 3-метилфенилкарбамоил /-2-циклопропил-2-оксопропионитрил; 1-/3-метил 4-трифторметилфенил-карбамоил/-2-циклобутил-2-оксопропионитрил, а также и их аддитивные соли с минеральными или органическими основаниями.

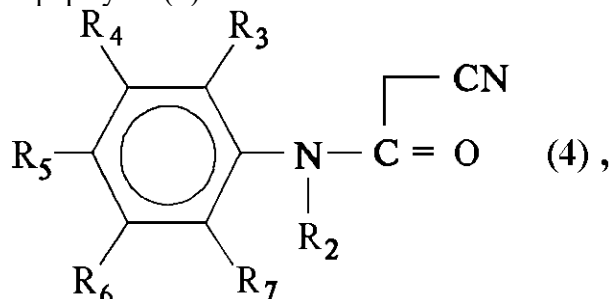
Изобретение имеет также целью способ получения 3-циклоалкил-пропанамидов, таких как они определены выше формулой (1), а также как и их солей, отличающееся тем, что продукт формулы (2):



где R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 и R_7 имеют уже указанное значение, подвергают взаимодействию с кислотой формулы (3) или с функциональным производным этой кислоты:



для получения продукта формулы (4):



где R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 и R_7 имеют уже указанное значение, а затем этот последний подвергают реакции последовательно с гидридом натрия, и если так нужно, то в присутствии катализатора, такого как имидазол, а затем с продуктом формулы (5):



где Hal - атом галогена и R_1 имеет уже указанное значение, для получения соответствующего продукта формулы (1), который выделяют и по желанию превращают в соль.

В предпочтительных условиях выполнения изобретения, вышеописанный способ получения отличается тем, что: реакция продукта формулы (2) с кислотой формулы (3)

или с функциональным производным этой кислоты ведется в присутствии диизопропилкарбодиимида или дициклогексилкарбодиимида в среде безводного органического растворителя как тетрагидрофуран или дихлор-метан; функциональным производным кислоты формулы (3) может быть, например, хлорид цианоацетила, полученный на месте действием цианоуксусной кислоты на пентахлорид фосфора; реакция продукта формулы (4) с гидридидом натрия ведется в среде безводного органического растворителя, такого как тетрагидрофуран.

Продукты формулы (1) имеют кислотный характер. Можно с выгодой получить аддитивные соли продуктов формулы (1), приведя во взаимодействие в, приблизительно, стехиометрических отношениях минеральное или органическое основание с данными продуктами формулы (1). Соли могут быть получены без выделения соответствующих кислот.

Продукты, являющиеся предметом данного изобретения, обладают очень интересными фармакологическими свойствами. В частности проявляют замечательную противовоспалительную активность. С одной стороны, они тормозят воспалительные явления, вызванные раздражающими веществами, и с другой стороны, реакции запоздалой аллергии, препятствуя активации иммунизирующих клеток при помощи специфического антигена.

Эти свойства иллюстрированы ниже в опытной части.

Эти свойства оправдывают применение новых 7-циклоалкил-пропанаминов, отвечающих формуле (1), а также как и их аддитивных солей с фармацевтически приемлемыми основаниями, в качестве лекарств.

Данное изобретение имеет также целью применение в качестве лекарств новых 3-циклоалкил-пропанаминов, таких как они определены общей формулой (1), а также как и их аддитивных солей с минеральными или органическими фармацевтическими приемлемыми основаниями.

Среди лекарств, являющихся предметом изобретения, в частности преобладают лекарства, отличающиеся тем, что они образованы 3-циклоалкил-пропанаминами, отвечающими формуле (1), где R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 - одинаковые или различные - атом водорода, атом фтора, хлора, брома или иода, радикал метил, этил, третбутил, метокси, метилтио, трифторметил, трифторметокси, трифторметилтио, пентафторэтил, бромдифторметокси, ацетил, гидроксикарбонил, метоксикарбонил, нитро, азио, нитрил или R_4 или R_5 образуют вместе группу $O-CH_2-O-$, R_2 - атом водорода, или радикал метил, R_1 имеет уже указанное значение, а также как и их аддитивными солями с минеральными или органическими основаниями.

Среди лекарств, являющихся предметом изобретения, особенно преобладают те, отвечающие указанной выше формуле (1), где R_1 - группировка циклопропил, R_2 - атом водорода или радикал метил, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 - одинаковые или различные - атом водорода, атом фтора, хлора или иода, радикал метил, трифторметил или нитро, а также как и их аддитивные соли с фармацевтически приемлемыми минеральными или органическими основаниями.

Среди предпочтительных лекарств по изобретению, особенно будут удержаны:

1-/4-нитрофенилкарбамоил/-2-циклопропил-2-оксопропионитрил;

1-/4-цианофенилкарбамоил/-2-циклопропил-2-оксопропионитрил;

1-/4-хлор 3-метилфенилкарбамоил/-2-циклопропил-2-оксопропионитрил;

1-/3-метил 4-трифторметилфенилкарбамоил/-2-циклобутил-2-оксопропионитрил, а также как и их аддитивные соли с фармацевтически приемлемыми минеральными или органическими основаниями.

Эти лекарства находят применение, например, при лечении ревматоидного артрита и хронических воспалительных болезней иммунного или неиммунного происхождения.

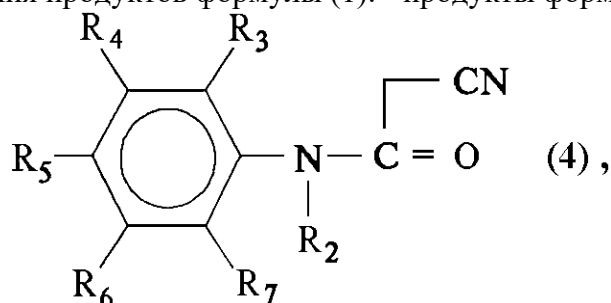
Обычная доза, зависящая от употребляемого продукта, больного и самой болезни, может быть, например, между 0.1 мг и 200 мг в день.

Изобретение имеет также целью фармацевтические составы, которые содержат, по меньшей мере, одно из вышеуказанных производных или одну из аддитивных солей с фармацевтически приемлемыми основаниями в качестве действующего начала.

В качестве лекарств, производные, отвечающие формуле (1) и их аддитивные соли с фармацевтически приемлемыми основаниями, могут быть введены в фармацевтические составы, предназначенные для введения перорально и парентеральным путем.

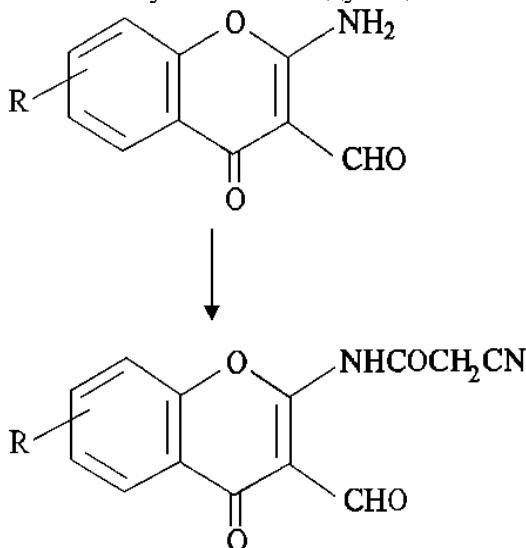
Эти фармацевтические составы могут быть, например, твердыми или жидкими и принимать фармацевтические виды, обычно употребляемые в медицине, как например, таблетки, драже, желулы, капсулы, гранулы, свечи, приготовления для инъекции; они готовятся обычными способами. Одно или несколько действующих начал могут быть введены в эксципиенты, обычно употребляемые в этих фармацевтических составах, как тальк, гуммиарабик, лактоза, крахмал, стеарат магния, масло какао, водные или неводные носители, животные или растительные жиры, парафиновые производные, гликоли, различные смачиватели, диспергенты, эмульгаторы, консерванты.

Изобретение также имеет целью, в качестве новых промышленных продуктов и в, частности, качестве промышленных продуктов, необходимых в качестве промежуточных продуктов для получения продуктов формулы (1): - продукты формулы (4):



где R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 имеют указанное выше значение и в, частности, те, где R_3 , R_6 и R_7 - атом водорода, R_4 - радикал метил и R_5 имеет указанное выше значение, за исключением атома хлора или радикал метила.

Эти продукты могут быть получены по следующей схеме:



Продукты формулы (2), употребляемые на исходе способа, являются обычно известными продуктами или могут быть получены диазотированием, а затем восстановлением соответствующих нитроанилинов.

Теперь будут даны примеры образов выполнения изобретения, но которые не будут ограничивать это изобретение.

Пример 1. 1-/4-трифторметил-фенилкарбамоил/2-циклопропил-2-оксопропионитрил.

Стадия А: 4-трифторметил цианоацетанилид.

Растворяют 8.6 г цианоуксусной кислоты и 13.5 см³ 4-/трифторметил/ анилина в 100 см³ тетрагидрофурана, в 10 мин прибавляют при перемешивании и без охлаждения 16.4 см³ диизопропилкарбодиимида. Во время прибавления температура изменяется от 20 до 60°C; смесь перемешивают 16 ч при комнатной температуре, отфильтровывают, отгоняют растворитель, остаток забирают в 100 см³ этанола и перемешивают 1 ч при комнатной температуре; отфильтровывают, промывают этанолом, хлористым метиленом и гексаном. Сушат под уменьшенным давлением при 60°C 3 ч и получают 18.85 г целевого продукта. Пл. = 195-196°C.

Стадия Б: 1-/4-трифторметилфенилкарбамоил/-2-циклопропил-2-оксопропионитрил.

К 3 г полученного в стадии А продукта в суспензии в 100 см³ тетрагидрофурана прибавляют 0.88 г гидрида натрия и перемешивают 30 мин при комнатной температуре. В 10 мин прибавляют 1.30 см³ хлорида циклопропанкарбонила и перемешивают смесь 16 ч при комнатной температуре. Прибавляют 1 см³ воды, перемешивают 10 мин, подкисляют 2 н. соляной кислотой и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Сушат органический слой, отгоняют растворители. Нагревают остаток в 15 см³ хлористого метилена, разбавляют эфиром и получают 2.72 г целевого продукта. Пл = 212-213°C.

Действуя, как это указано выше, исходя из соответствующих соединений, были получены продукты следующих примеров:

Пример 2: 1-/3-хлорфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 3: 1-/4-трифторметилфенилкарбамоил/ 2-циклобутил 2-оксопропионитрил.

Пример 4: 1-/4-трифторметилфенилкарбамоил/ 2-циклопентил 2-оксопропионитрил.

Пример 5: 1-/4-фторфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 6: 1-/4-хлорфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 7: 1-/4-бромфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 8: 1-/4-иодфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 9: 1-/4-трифторметоксифенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 10: 1-/4-нитрофенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионил.

Пример 11: 1-/3, 4-дихлорфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Стадия: 4'-иодцианоацетанилид.

В 2 мин прибавляют 14.41 г цианоуксусной кислоты к суспензии, состоящей из 35.25 г пентахлорида фосфора в 250 см³ хлористого метилена при перемешивании, поддерживая комнатную температуру. Нагревают с рефлюксом 30 мин, перемешивают в потоке азота 2 мин, прибавляют 24.75 г 4-иоданилина и нагревают 2 ч с рефлюксом, охлаждают, выливают в 300 см³ воды. Перемешивают 1 ч, отфильтровывают, остаток забирают в водный раствор бикарбоната натрия, отфильтровывают, промывают остаток водой, этанолом, а затем сушат при 60°C под уменьшенным давлением. Получают 29.51 г целевого продукта. Пл. = 216-218°C.

Стадия Б: 1-/4-иодфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Действуя как это указано в стадии Б примера 1, употребляя 4'-иод цианоацетанилид, полученный в предыдущей стадии А, получают целевой продукт.

Пример 12: 1-/4-бром 3-метил-фенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Стадия А: 4-бром 3-метил цианоацетанилид.

Растворяют 0.457 г цианоуксусной кислоты и 1 г 4-бром 3-метиланилина в 30 см³ хлористого метилена, в 2 мин прибавляют при перемешивании при 40°C, 1.135 г дициклогексилкарбодиимида в 5 см³ хлористого метилена. Температура остаётся выше 40°C во время прибавки; смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, отфильтровывают дициклогексилмочевину, выпаривают растворитель, остаток хроматографируют, элюируя хлористым метиленом, содержащим увеличивающие количества этилового эфира ук-

сусной кислоты. Получают целевой продукт с выходом в 87 %.

Стадия Б: 1-/4-бром 3-метилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

К 300 мг полученного выше продукта в растворе в 12 см³ тетрагидрофурана, прибавляют каталитическое количество имидазола, выдерживая перемешивание в атмосфере азота.

Прибавляют 626 мг гидрида натрия, перемешивают 15 мин при комнатной температуре. Прибавляют 124 мг хлористого циклопропан карбонила в 3 мин и перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Реакционную среду выливают на ледяную воду, подкисляют до pH=2 при помощи 1н. соляной кислоты, перемешивают 1 мин, отфильтровывают образовавшийся осадок, промывают его водой, а затем эфиром и получают целевой продукт с выходом в 88.3%.

Пример 13: 1-/3,4-метилендиоксифенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Стадия А: 3,4-метилендиокси цианоацетанилид.

В 1 мин прибавляют 279 мг цианоуксусной кислоты в суспензии, состоящей из 685 мг пентахлорида фосфора в 10 см³ хлористого метилена при перемешивании, выдерживая комнатную температуру. Нагревают с рефлюксом 30 мин, перемешивают 2 мин в потоке азота, прибавляют 300 мг 3,4-метилендиоксианилина и нагревают 10 мин с рефлюксом, охлаждают до комнатной температуры, выливают на 10 см³ воды. Перемешивают 30 мин, отфильтровывают, промывают водой, а потом эфиром и этиловым эфиром уксусной кислоты. Получают 330 мг целевого продукта.

Стадия Б: 1-/3,4-метилендиоксифенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Действуя как это указано в стадии Б примера 1, употребляя 3,4-метилендиоксицианоацетанилид, полученный в предыдущей стадии А, получают целевой продукт.

Действуя по указанным выше приемам выполнения, исходя из соответствующих соединений, были получены продукты следующих примеров:

Пример 14: 2-циано 3-циклопропил 3-оксо N-метил N-/4-хлорфенил/ пропионамид.

Пример 15: 1-/4-хлор 2-метилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 16: 1-/3,4-дифторфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 17: 1-/4-метоксифенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 18: 1-/4-цианофенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 19: 1-/3,5-дихлорфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 20: 1-/4-хлор 3-метилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 21: 1-/3-трифторметилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 22: 1-/4-метилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 23: 1-/4-хлор 3-трифторметилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 24: 1-/фенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 25: 1-/3-метил 4-трифторметилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 26: 1-/4-иод 3-метилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 27: 1-/4-фтор 3-метилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 28: 1-/4-циано 3-метилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 29: 1-/4-/2,2,2-трифторэтокси/фенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 30: 1-/3-метил 4-нитрофенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

рил.

Пример 31: 1-/4-т-бутилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 32: 1-/3-метилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 33: 1-/4-трифторметилтиофенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 34: 1-/4-метоксикарбонилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 35: 1-/4-ацетилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 36: 1-/3,4-диметоксифенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 37: 1-/3-хлор 4-метилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 38: 1-/4-метилтиофенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 39: 1-/3-этил 4-нитрофенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 40: 2-циано 3-циклопропил 3-оксо N-метил N-/3-метил 4-трифторметилфенил/ пропионамид.

Пример 41: 1-/4-бромдифторметокси 3-метилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 42: 2-циано 3-циклопропил 3-оксо N-метил N-/4-цианофенил/ пропионмид.

Пример 43: 2-циано 3-циклопропил 3-оксо N-метил N-/4-нитрофенил/ пропионамид.

Пример 44: 1-/3-метил 4-трифторметоксифенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 45: 1-/3-метил 4-пентафторэтилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 46: 2-циано 3-циклопропил 3-оксо N-метил N-/4-бром 3-метилфенил / пропионамид.

Пример 47: 1-/4-хлор 3-этилфенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Пример 48: 1-/4-карбоксифенилкарбамоил/ 2-циклопропил 2-оксопропионитрил.

Получение 1-/бромдифторметокси/ 2-метил 4-аминобензола, употребляемого на исходе примера 41.

Растворяют 0.92 г натрия в 30 см³ этанола и прибавляют 6 г 2-метил 4-нитрофенола. Отгоняют растворитель под уменьшенным давлением, а затем прибавляют бензол. Эту соль натрия вводят смесь, состоящую из 24 см³ диметилформамида, 30 см³ дибромдифторметана и немного этантиола в качестве катализатора. Нагревают 10 ч при 70°C, выливают на лед и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Промывают водным раствором 0-5 н. гидроокиси натрия, а затем водой, сушат и отгоняют растворитель под уменьшенным давлением. После хроматографии на двуокиси кремния/элюант:этиловый эфир уксусной кислоты гексан 4-96/, получают 0.20 г 1-/дифторметокси/ 2-метил 4-нитробензола и 3.35 г 1-бром-дифторметокси/ 2-метил 4-аминобензола, которые обрабатывают водородом в присутствии палладия на активированном угле и получают целевой продукт. Приготовление 2-метил 4-амино 1-трифторметоксибензола, употребляемого на исходе примера 44.

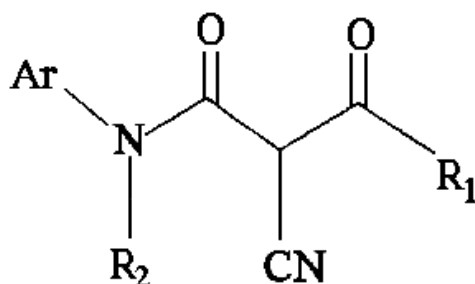
Нагревают 4 ч при 175°C в герметизированной колбе, 0.3 г 1-/бромдифторметокси/ 2-метил 4-нитробензола, 0.120 г трифторида сурьмы и 0.02 г пентахлорида сурьмы в качестве катализатора. Смесь разбавляют эфиром, промывают водой, сушат и отгоняют растворитель под уменьшенным давлением; получают 0.13 г 2-метил 4-нитро 1-трифторметоксибензола, которые обрабатывают водородом в присутствии палладия на активированном угле и получают целевой продукт. Приготовление 2-метил 4-амино 1-пентафторэтилбензола, употребляемого на исходе примера 45.

В атмосфере аргона и в герметизированной колбе смешивают 2.36 г 1-иод 2-метил 4-нитробензола и 2.2 г порошка меди /Org.synthesis Coll. Vol 11/1948/445, промывают

водой, ацетоном и сушат под уменьшенным давлением/ в 10 см³ диметилформамиде. Охлаждают до - 60°C и прибавляют 11.5 г иодида пентафторэтила. Перемешивают при 160°C под давлением в 3.5 бар 16 ч, охлаждают во льду и доводят до комнатной температуры. Смесь выливают на лед и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Промывают водой, сушат и выпаривают растворитель под уменьшенным давлением. После хроматографии на двуокиси кремния /элюант: пентан с 2-3 % дихлорметана/, получают 1.5 г 2-метил 4-нитро 1-пентафторэтилбензола, который подвергают воздействию водорода в присутствии палладия и получают целевой продукт.

Спектрометрические анализы, результаты микроанализа, выходы и точки плавления даны ниже в следующих таблицах.

Таблица 1



При- мер	Ar	R ₂	R ₁	Выход %	Пл. °C	ИК спектр см ⁻¹
1	2	3	4	5	6	7
1		H		70	212-3	3280 (NH), 2202 (CN), 1620, 1602, 1575, 1540, 1410, 1320, 1100
2		H		44	137-9	3280 (NH), 2203 (CN), 1620, 1600, 1568, 1535, 1477, 1408, 1395, 1345, 1300, 1253, 1221
3		H		66	177-8	3260 (NH), 2200 (CN), 1621, 1601, 1574, 1540, 1317, 1150, 1110, 1056, 832
4		H		73	177-80	3280 (NH), 2000 (CN), 1625, 1600, 1574, 1540, 1320, 1118, 1108, 1061, 832
5		H		74	187-8	3310 (NH), 2200 (CN), 1610, 1580, 1540, 1526, 1502, 1403, 1200, 885, 823
6		H		89	189-91	3280 (NH), 2200 (CN), 1620, 1597, 1569, 1539, 1525, 1482, 1381, 1392, 1302, 1230, 885, 820
7		H		81	190-2	3275 (NH), 2200 (CN), 1620, 1590, 1565, 1540, 1520, 1479, 1388, 1343, 1302, 1229, 886

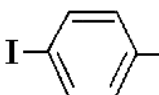
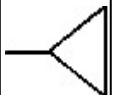
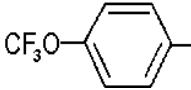
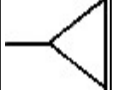
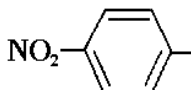
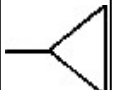
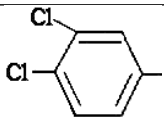
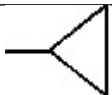
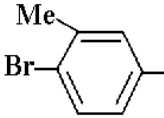
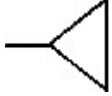
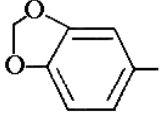
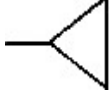
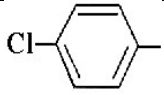
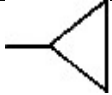
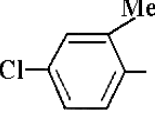
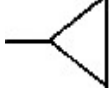
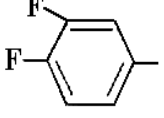
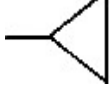
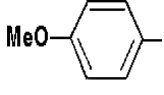
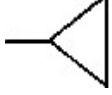
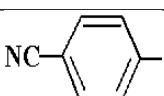
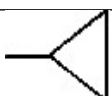
8		H		81	182-4	3275 (NH), 2204, 1615, 1595, 1575, 1540, 1478, 1404, 1387, 1348, 886, 811
9		H		83	173-5	3285 (NH), 2206 (CN), 1627, 1608, 1579, 1540, 1502, 1417, 1381, 1270, 1233, 1210, 1153, 891, 842
10		H		94	235-6	3290 (NH), 2205 (CN), 1612, 1555, 1496, 1418, 1338, 1310, 1270, 1242, 1190, 1180, 1114, 1084, 1062, 890, 864

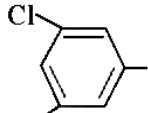
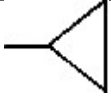
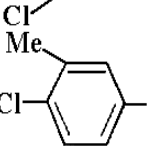
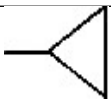
Таблица 1

При- мер	ЯМР Спектр	Формула МВ	С% Н% N% X% Вычислено Найдено
1	8	9	10
1	CDCl ₃ -15.64 (1H, s); 7.77 (1H, s); 7.64 (4H, s); 2.16 (1H, m); 1.37 (2H, m); 1.18(2H, m)	C ₁₄ H ₁₁ O ₂ N ₂ F ₃ 282.26	56.76 3.74 9.46 19.25 56.81 3.79 9.45 19.25
2	CDCl ₃ -15.70 (1H, s); 7.65 (1H, s); 7.63 (1H, s); 7.25 (3H, m); 2.16 (1H, m); 1.34(2H, m); 1.18(2H, m)	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ Cl 262.69	59.44 4.22 10.66 13.49 59.41 4.28 10.65 13.52
3	CDCl ₃ -15.61 (1H, s); 7.76 (1H, s); 7.64 (4H, s); 3.66 (1H, m); 2.24 (6H, m);	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ O ₂ F ₃ 310.28	58.07 4.22 9.02 18.37 58.03 4.28 9.02 18.43
4	CDCl ₃ -15.51 (1H, s); 7.72 (1H, s); 7.64 (4H, s); 3.22 (1H, m); 1.85 (8H, m);	C ₁₆ H ₁₅ N ₂ O ₃ F ₃ 324.31	59.26 4.66 8.64 17.58 59.17 4.69 8.63 17.63
5	CDCl ₃ -15.83 (1H, s); 7.61 (1H, s); 7.42 (2H, m); 7.06 (2H, m); 2.15 (1H, m); 1.32 (2H, m); 1.16 (2H, m)	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ F 246.24	63.41 4.50 11.38 13.00 - - - -
6	CDCl ₃ -15.77 (1H, s); 7.63 (1H, s); 7.44 (2H, d); 7.33 (2H, d); 2.14 (1H, m); 1.31 (2H, m); 1.16 (2H, m)	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ Cl 262.69	59.44 4.22 10.66 13.49 59.35 4.30 10.67 13.51
7	CDCl ₃ -15.76 (1H, s); 7.62 (1H, s); 7.48 (2H, d); 7.38 (2H, d); 2.14 (1H, m); 1.32 (2H, m); 1.25 (2H, m)	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ Br 307.15	50.84 3.61 9.12 26.02 - - - -
8	CDCl ₃ -15.71 (1H, s); 7.67 (2H, m); 7.53 (1H, s); 7.26 (2H, m); 2.14 (1H, m); 1.34 (2H, m); 1.16(2H, m)	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ I 354.14	44.09 3.13 7.91 35.83 - - - -

9	CDCl ₃ -15.76 (1H, s); 7.73 (1H, s); 7.53 (2H, d); 7.22 (2H, d); 2.15 (1H, m); 1.31(2H, m); 1.18(2H, m)	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃ F ₃ 312.26	53.85 3.55 8.97 18.25 - - - -
10	DMSO-12.27 (1H, s); 8.19 (2H, d); 7.79 (2H, d); 2.20 (1H, m); 0.89 (4H, m);	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₄ 273.25	57.14 4.07 15.38 - - -

Продолжение таблицы 1

При- мер	Ar	R ₂	R ₁	Вы- ход, %	Пл °C	ИК Спектр см ⁻¹
1	2	3	4	5	6	7
11		H		60	196	3305 (NH), 2205 (CN), 1630, 1602, 1570, 1525, 1480, 1450, 1405, 1342, 1302, 1270, 1250, 1225
12		H		88	158	3280 (NH), 2180 (CN), 1600, 1580, 1510, 1470, 1435, 1395, 1330, 1290, 1270, 1245, 1220
13		H		32	152	3305 (NH), 3075, 2885, 2195 (CN), 1630, 1580, 1540, 1480, 1425, 1280, 1255, 1235, 1200
14		H		45	135-7	2180 (CN), 1591, 1581, 1562, 1550, 1467, 1425, 1389, 1071, 1042, 1017, 877
15		H		45	167	3290 (NH), 3020, 2205 (CN), 1890, 1400, 1350, 1295, 1185, 1120, 1080, 1060, 1025, 985, 940, 885, 850, 805, 770, 750
16		H		50	177	3301 (NH), 2210 (CN), 1602, 1545, 1510, 1440, 1345, 1278, 1240, 1208, 1150, 1110, 1080, 1065, 1025, 965, 890, 805, 775, 665
17		H				
18		H		53	236.5	3350 (NH), 2180 (CN), 1890 (CN)

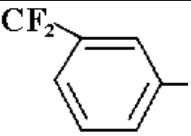
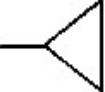
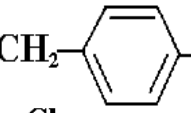
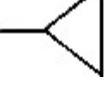
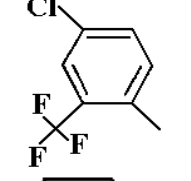
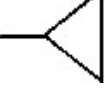
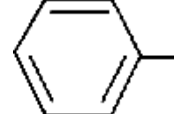
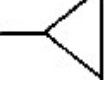
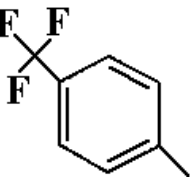
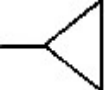
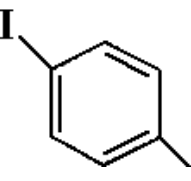
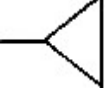
19		H		72	59.5	
20		H				

Продолжение таблицы 1

При- мер	ЯМР Спектр	Формула МВ	С% Н% N% X% Вычислено Найдено
1	8	9	10
11	DMSO-11.536 (1H, S); 8.04 (1H, m); 7.52 (1H, m); 7.45 (1H, m); 2.19 (1H, m); 0.95 (4H, m)	C ₁₃ H ₁₀ C ₁₂ N ₂ O ₂ 297.14	52.55 3.39 9.43 23.86 52.37 3.45 9.37
12	DMSO-10.97 (1H, S); 7.54 (2H, m); 7.39 (1H, m); 2.34 (3H, s); 2.19(1H, m); 1.03 (4H, m)	C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O ₂ Br 321.164	52.35 4.08 8.72 24.88 52.37 4.10 8.65 24.10
13	CDCl ₃ -15.89 (1H, s); 7.44 (1H, s); 7.10 (1H, m); 6.78 (2H, m); 5.99 (2H, s) 2.10 (1H, m); 1.26 (4H, m)	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ 272.266	61.76 4.44 10.29 - 61.65 4.47 10.18 -
14	CDCl ₃ -17.09 (1H, s); 7.44 (2H, d); 7.23 (2H, d); 3.34 (3H, s); 2.13 (1H, m) 1.24 (2H, m); 1.03 (2H, m)	C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl 276.72	60.77 4.73 10.12 12.82
15	DMSO-10.807 (1H, S); 7.72 (1H, m); 7.35 (1H, m); 7.27 (1H, m); 2.22 (3H, s); 2.19 (1H, m); 1.02 (4H, m);	C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl 276.714	60.76 4.74 10.13 12.81 60.69 4.77 10.10 12.82
16	DMSO-11.20 (1H, s); 7.80 (1H, m); 7.37 (2H, m); 2.19 (1H, m); 1.03(4H, m)	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ F ₂ 264.23	59.09 3.81 10.60 14.38 - - - -
17			
18	DMSO-11.89 (1H, s); 7.74 (4H, m); 2.2 (2H, m); 0.9 (4H, m)	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₂ 253.932	66.21 4.37 16.55 - - - - -
19	DMSO-11.89 (1H, s); 7.66 (2H, s); 7.18 (1H, s); 2.19 (1H, m); 0.88 (4H, m)	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ Cl ₂ 297.132	52.55 3.39 9.43 23.86 - - - -

20		$C_{14}H_{14}N_2O_2$ 242.2	69.4 5.825 11.57 13.21 - - - -
----	--	-------------------------------	-----------------------------------

Продолжение таблицы

При- мер	Ar	R ₂	R ₁	Пл. °C	ПК Спектр cm ⁻¹
1	2	3	4	6	7
21		H		-	3710 (NH), 2035 (CN), 1545, 1520, 1495, 1460, 1400, 1310, 1260, 1240, 1170, 1130, 1060, 1025
22		H		-	
23		H		207	3280 (NH), 2220 (CN), 1620, 1520, 1470, 1400, 1340, 1305, 1260, 1220, 1080, 1020, 975, 910, 890, 820, 755, 685, 655, 620
24		H		117	3290 (NH), 2220 (CN), 1600, 1450, 1415, 1350, 1320, 1265, 1245, 1195, 1180, 1090, 1065, 1030, 990, 920, 895, 805, 770, 755, 695
25		H		186-8	3395 (NH), 2204 (CN), 1630, 1600, 1580, 1545, 1409, 1346, 1310, 1156, 1110, 1097, 1037, 1027, 888, 877, 831
26		H		163-5	3284 (NH), 2000 (CN), 1623, 1599, 1565, 1525, 1469, 1400, 1371, 1338, 1301, 1250, 1238, 882

27		H		140-2	3280 (NH), 2002 (CN), 1620, 1573, 1560, 1540, 1491, 1341, 1204, 886
28		H		300	3280 (NH), 2195 s (CN), 2145 w (CN), 1630, 1588, 1551, 1500, 1410, 1332, 1309, 1254, 1230, 877, 821
29		H			3380 (NH), 2002 (CN), 1621, 1602, 1578, 1551, 1540, 1502, 1477, 1350, 1280, 1220, 1150, 1071, 889
30		H		223-6	3300, 3120, 2930, 2220, 1630, 1570, 1550, 1500, 1450, 1420, 1380, 1350, 1290, 1270, 1240, 1090, 1070, 1040

Продолжение таблицы 1

При- мер	ЯМР Спектр	Формула МВ	С% Н% N% X% Вычислено Найдено
1	8	9	10
21	DMSO-11.57 (1H, S); 8.12 (1H, s); 7.68 (1H, m); 7.36 (1H, m); 2.20(1H, m); 0.91 (4H, m)	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₂ F ₃ 296.24	56.76 3.74 9.46 19.25 - - - -
22		C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ 242.26	69.4 5.82 11.86 - - - - -
23	DMSO-11.49 (1H, s); 8.23 (1H, m); 7.81 (1H, m); 7.67 (1H, m); 2.22 (1H, m); 1.07 (4H, m)	C ₁₄ H ₁₀ ClF ₃ N ₂ O ₂ 330.70	50.85 3.05 8.47 10.72 50.71 3.16 8.39 10.73 Calkule F % 17.23
24	DMSO-10.68 (1H, s); 7.53 (2H, m); 7.36 (2H, m); 7.17 (1H, m); 2.20 (1H, m); 1.09 (4H, m)	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ 228.25	68.41 5.30 12.27 - 68.40 5.37 12.32 -
25	CDCl ₃ -15.63 (1H, s); 7.59 (2H, d); 7.43 (2H, d); 2.49 (3H, s); 2.15(1H, m) 1.35 (2H, m); 1.19 (2H, m)	C ₁₅ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ 310.28	58.07 4.22 9.03 18.37 58.00 4.30 9.04 18.27
26	CDCl ₃ -15.73 (1H, s); 7.77 (1H, d); 7.45 (1H, s); 7.37 (1H, d); 7.06 (1H, dd) 2.43 (3H, s); 2.14 (1H, m); 1.34 (2H, m); 1.17 (2H, m)	C ₁₄ H ₁₃ IN ₂ O ₂ 368.18	45.67 3.56 7.61 34.47 - - - -

27	CDCl ₃ -15.85 (1H, s); 7.49 (1H, s); 7.24 (2H, m); 7.00 (1H, t); 2.28 (3H, s); 1.33 (2H, m); 1.16 (2H, m)	C ₁₄ H ₁₃ FN ₂ O ₂ 260.27	64.61 5.03 10.76 7.30 - - - -
28	DMSO-12.01 (1H, S); 7.63 (3H, m); 2.45 (3H, s); 2.21 (1H, m); 0.88(4H, m);	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ O ₂ 267.29	67.41 4.90 15.72 - - - - -
29	CDCl ₃ -15.87 (1H, s); 7.52 (2H, m); 7.42 (2H, m); 7.95 (2H, m); 4.34 (2H, q); 2.15 (1H, m) 1.33 (2H, m); 1.16 (2H, m)	C ₁₅ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃ 326.28	55.22 4.02 8.59 17.47 - - - -
30	DMSO-11.65 (1H, S); 8.02 (1H, d); 7.65 (2H, m); 2.53 (3H, s); 2.17 (1H, m); 0.95 (4H, m);	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₄ 287.28	58.53 4.56 14.63 - - - - -

Продолжение таблицы

При- мер	Ar	R ₂	R ₁	Пл. °C	ПК Спектр cm ⁻¹
1	2	3	4	6	7
31		H		141-3	3260, 2970, 2210, 1910, 1590, 1410, 1350, 1300, 1270, 1195, 1120, 1095, 1070, 1020, 995, 950, 905, 870, 840, 825, 805, 770, 730, 675
32		H		102-4	
33		H		175-6	3280 (NH), 2212 (CN), 1621, 1597, 1570, 1527, 1490, 1346, 1310, 1130 (s), 1110, 1090, 892, 829
34		H		188-9	3360 (m), 3322 (m), 2200 (m), 1710 (s), 1576 (s), 1524 (s), 1429 (m), 1409 (s), 1348 m), 1318 (m), 1275 (s), 1241 (m), 1189 (m), 1107 (m), 1081 (m), 985 (m), 894 (m), 763 (m)
35		H		158-60	3300, 2920, 2840, 2200, 1660, 1580, 1510, 1450, 1345, 1305, 1260, 1240, 1175, 1065, 1035, 980, 915, 890, 870, 835, 820, 805, 760

36		H		162-4	3290, 2905, 2820, 2210, 1575, 1550, 1505, 1460, 1435, 1410, 1395, 1355, 1290, 1270, 1250, 1225, 1160, 1130, 1080, 1020, 890, 840, 805, 760, 710, 690, 680
37		H		122-4 141-2	3290, 2200, 1565, 1520, 1490, 1440, 1405, 1380, 1340, 1305, 1250, 1230, 1180, 1080, 1040, 995, 885, 865, 810, 680
38		H			3280, 2205, 1570, 1525, 1485, 1395, 1360, 1305, 1280, 1235, 1080, 1060, 970, 890, 815, 760, 665
39		H		179-81	3290 (s), 2210 (s), 1610 (m), 1570 (s), 1525 (s), 1410 (s), 1330 (s), 1240 (s), 880 (m)
40		CH ³		108.5- 110	2220, 1560, 1460, 1380, 1320, 1170, 1130, 1050

Продолжение таблицы 1

Пример	ЯМР Спектр	Формула МВ	С% Н% N% X% Вычислено Найдено
1	8	9	10
31	DMSO-10.65 (1H, S); 7.37 (2H, m); 7.26 (1H, m); 6.97 (1H, m); 2.32 (3H, s); 2.19 (1H, m); 1.08 (4H, m)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ 284.36	71.81 7.09 9.85 - - - - -
32		C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ 242.28	69.41 5.82 11.56 - - - - -
33	CDCl ₃ -15.62 (1H, s); 7.66 (2H, d); 7.58 (2H, d); 2.16 (1H, m); 1.35 (2H, m); 1.19 (2H, m); 192.51; 167.94; 138.71; 137.41; 129.39 (q, J=309 Hz); 121.41; 120.40; 15.91; 11.19	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂ S 328.32	51.22 3.38 8.53 17.36 - - - - Calcule S 9.77
34	CDCl ₃ -1.14-1.25 (2H, m); 1.31-1.41 (2H, m); 2.10-2.20 (1H, m); 3.92 (3H, s); 7.59 (2H, d, J=8.6 Hz) 7.66 (1H, s); 8.05 (2H, d, J=8.4); 15.63 (1H, s)	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ 286.29	62.93 4.93 9.78 - - - - -

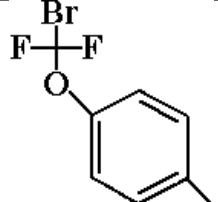
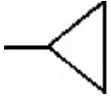
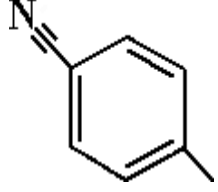
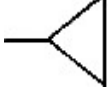
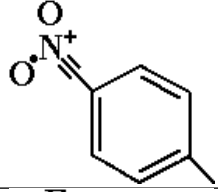
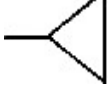
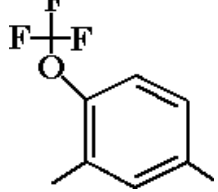
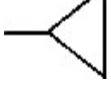
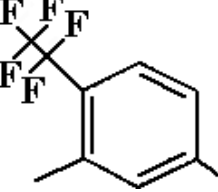
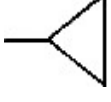
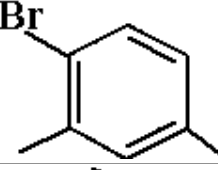
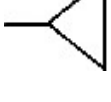
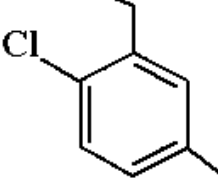
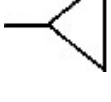
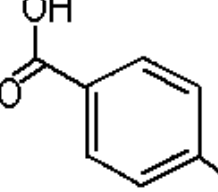
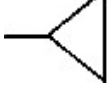
35	DMSO-11.86 (1H, s); 7.92 (2H, m); 7.69 (2H, m); 2.52 (3H, m); 2.17 (1H, m); 0.88 (4H, m)	$C_{15}H_{14}N_2O_3$ 270.29	66.66 5.22 10.36 - - - - -
36	DMSO-10.44 (1H, s); 7.22 (1H, m); 7.11 (1H, m); 6.95 (1H, m); 3.76 (6H, s); 2.19 (1H, m); 1.07 (4H, m);	$C_{15}H_{16}N_2O_4$ 288.31	62.49 5.59 9.72 - - - - -
37	DMSO-11.21 (1H, s); 7.81 (1H, s); 7.28 (2H, s); 2.30 (3H, s); 2.19 (1H, m); 0.98 (1H, m)	$C_{14}H_{13}ClN_2O_2$ 276.72	60.77 4.74 10.12 12.81 - - - -
38	DMSO-10.66 (1H, s); 7.52 (2H, m); 7.27 (2H, m); 2.52 (3H, s); 2.20 (1H, m); 1.06 (4H, m)	$C_{14}H_{14}N_2O_2S$ 274.34	61.29 5.14 10.21 11.69 - - - -

Продолжение таблицы 1

При- мер	ЯМР Спектр	Формула МВ	C% N% N% X% Вычислено Найдено
1	8	9	10
39	DMSO-11.82 (1H, s - NH); 8.00 (1H, d, J=9Hz, H - 5); 7.71 (1H, dd, J=9Hz, J=2Hz, H - 6); 7.63 (1H, d, J=2Hz, H - 2); 2.91 (2H, q, J=7,4 Hz, ethyl-CH ₂); 2.28-2.16 (1H, m, cyclopropyle 1H); 1.24 (3H, t, J=7,4 Hz, -CH ₃); 0.97-0.87 (4H, m cyclopropyle)	$C_{15}H_{15}N_3O_4$ 301.30	59.80 5.02 13.95 - - - - -
40	CDCl ₃ -16.99 (1H, s); 7.69 (1H, d); 7.23 (2H, d); 3.37 (3H, s); 2.53 (3H, s); 2.14 (1H, m); 1.15(4H, m)	$C_{16}H_{15}F_3N_2O_2$ 324.31	59.26 4.66 8.64 17.57 - - - -

Продолжение табл. 1

При- мер	Ag	R2	R1	Пл°С	ПК Спектр cm ⁻¹
1	2	3	4	6	7

41		H		165-7	3280 (NH), 2198 (CN), 1620, 1600, 1575, 1552, 1540, 1481, 1400, 1253, 1200, 1185, 1131, 990, 886
42		CH ₃		141-3	2260, 2230, 1570, 1520, 1470, 1390, 1210, 1110, 1080, 1050, 1030
43		CH ₃		141.5-142.5	2220, 1670, 1530, 1510, 1480, 1450, 1200, 1100, 1040, 1020,
44		H		148-50	3285 (NH), 2006 (CN), 1627, 1580, 1560, 1543, 1421, 1280, 1260, 1242, 1200, 1141, 889
45		H		135-7138-9	3275 (NH), 2204 (CN), 1610, 1590, 1560, 1525, 1410, 1340, 1307, 1285, 1254, 1185, 1132, 1112, 1066, 962, 881
46		CH ₃			2220, 1570, 1490, 1400, 1240, 1210, 1110, 1050
47		H		169-70	3340, 2240, 1635, 1540, 1495, 1320, 900
48		H			

Продолжение табл. 1

При мер	ЯМР Спектр	Формула МВ	С% Н% N% Х% Вычислено Найде-но
---------	------------	------------	-----------------------------------

41	CDCl ₃ -15.72 (1H, s); 7.54 (1H, s); 7.33 (3H, m); 2.32 (3H, s) 2.15 (1H, m); 1.33 (2H, m); 1.17 (2H, m)	C ₁₅ H ₁₃ BrF ₂ N ₂ O ₃ 387.19	46.53 3.38 7.24 20.64 - - - - Вычисл. F % 9.81
42	CDCl ₃ -16.75 (1H, s); 7.76 (2H, d); 7.37 (2H, d); 3.39 (3H, s) 2.10 (1H, m); 1.18 (4H, m)	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ 267.29	67.41 4.90 15.72 - - - - -
43	CDCl ₃ -16.69 (1H, s); 8.33 (2H, d); 7.45 (2H, d); 3.42 (3H, s); 2.10 (1H, pentet); 1.18 (4H, m);	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₄ 287.28	58.53 4.56 14.63 - - - - -
44	CDCl ₃ -15.70 (1H, s); 7.48 (1H, s); 7.33 (4H, m); 2.32 (3H, s) 2.12 (3H, s); 1.31 (2H, m); 1.17 (2H, m)	C ₁₅ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃ 326.28	55.22 4.02 8.59 17.47 - - - -
45	CDCl ₃ -15.62 (1H, s); 7.62 (1H, s); 7.46 (3H, t); 2.49 (3H, t, J=3Hz) 2.13 (1H, m); 1.34 (2H, m); 1.19 (2H, m) (3H, s); 2.13 (1H, pentet);	C ₁₆ H ₁₃ F ₅ N ₂ O ₂ 360.29	53.34 3.64 7.78 26.37 - - - -
46	CDCl ₃ -17.16 (1H, s); 7.60 (1H, d); 7.13 (1H, d); 6.96 (1H, dd); 3.30 (3H, s); 2.44 1.13 (4H, m);	C ₁₅ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ 335.21	53.75 4.51 8.36 23.84 - - - -
47	CDCl ₃ -15.82 (1H, s, OH); 7.57 (1H, s, -NH); 7.31 -7.26 (3H, m, aromatique); 2.75 (2H, q, J=6Hz, ethyle-CH ₂); 2.18-2.08 (1H, m, cyclopropyle 1-H); 1.36-1.10 (4H, m, cyclopropyle); 1.24 (3H, t, J=7,6 Hz, ethyle-CH ₃)	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ 290.75	61.97 5.20 9.63 12.19 - - - -
48		C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ 272.26	61.76 4.44 10.29 - - - - -

Пример 49:

Были приготовлены таблетки, отвечающие следующей формуле:

- Соединение примера 1 20 мг
- Эксципиент в дост. колич. для одной законч. таблетки 150 мг

/Деталь эксципиента : лактоза, крахмал, тальк, стеарат магния/.

Пример 50:

Были приготовлены таблетки, отвечающие следующей формуле:

- Соединение примера 2 20 мг
- Эксципиент в дост. колич. для одной законч. таблетки 150 мг

-/Деталь эксципиента : лактоза, крахмал, тальк, стеарат магния/.

Фармакологическая активность

Способы биохимических опытов

Первый опыт

Отек лапки крысы /РО-R/, введенный каррагенином.

Один час после введения через рот соединения опыта или контрольный носитель группе крыс /п-6-12, самцы CFHB, весом между 160-180 г/, впрыскивают 1 мг каррагенина, растворенного в 0.2 мл соляного раствора, в дигитальную подушечку правой задней лапки. Контралатеральные лапки получают контрольные впрыскивания соляного раство-

ра. Реакции отеков лапок измеряются три часа спустя.

Подверженные повышенной чувствительности отеки типа замедления лапки мыши /DTH-M/.

Группы мышей /п=8-10/, самцы CD-1, весом между 25 и 30 г сенсibilизированы инъекцией под кожу 1 мг метилированного бычьего сывороточного альбумина /MBSA/ в объемах в 0.2 мл соляного раствора /полной прибавочной эмульсии Фреюнда /ГСА/. Отрицательные контрольные группы получают инъекции соляной раствор/эмульсия ГСА. Реакции отека DHT лапки измеряются 24 ч после вызова дигитальной подушечки правой задней лапки при помощи 0.1 мг MBS A в объемах 0.05 мл соленого раствора на 7-ой день после сенсibilизирования. Контралатеральные лапки получают контрольные инъекции соляного раствора. Соединения опыта или контрольные носители вводятся через рот раз в день на 4, 5 и 6 дни и два раза в день на 7-ой день, 1 ч до и 6 ч после вызова с MBS A.

2-ой опыт

Подверженные повышенной чувствительности отеки типа замедления лапки крысы /D TH-R/.

Группы крыс /п=8-12, самцы CFHB, весом между 160 и 180 г/ сенсibilизированы подкожной инъекцией у корня хвоста при помощи объемов в 0.1 мл FCA. Группы отрицательных контролей получают инъекцию неполной прибавки Фреюнда. Реакции D TH отеки лапки измеряются 24 ч после вызова в дигитальной подушечке правой задней лапки с 0.4 мг экстракта антигена *Mycobacterium tuberculosis* в объемах в 0.2 мл соляного раствора на 7-ой день после сенсibilизирования. Контралатеральные лапки получают контрольные инъекции соленого раствора.

Опытные соединения вводятся через рот раз в день на 4, 5, и 6 день и два раза в день на 7 день, 1 ч до и 6 ч после антигенового вызова.

Результаты этих опытов даны в таблице 2.

Дозы даны в единицах мг/кг через рот.

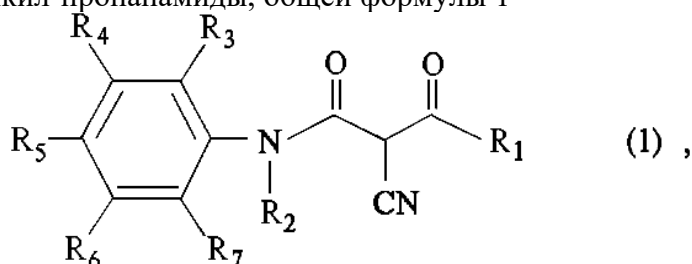
Таблица 2

Пример	Опыт 1		Опыт 2		Опыт 3	
	%	Доза	%	Доза	%	Доза
	задержка		задержка		задержка	
1	17	(50)	85	(30)	53	(10)
2	63	(50)	55	(100)	25	(50)
3	43	(50)	4	(100)	-1	(50)
4	31	(50)	58	(100)	19	(50)
5	44	(50)	79	(30)	46	(10)
6	12	(50)	76	(30)	74	(3)
7	32	(50)	64	(30)	61	(3)
8	17	(50)	69	(30)	53	(3)
9	39	(50)	85	(30)	104	(3)
10	32	(50)	64	(30)	30	(10)
11	35	(50)	86	(100)	66	(50)
12	48	(50)	47	(30)	39	(10)
13	31	(50)	79	(100)	22	(10)
14	-26	(50)	74	(100)	49	(10)
15	34	(50)	54	(30)	67	(50)

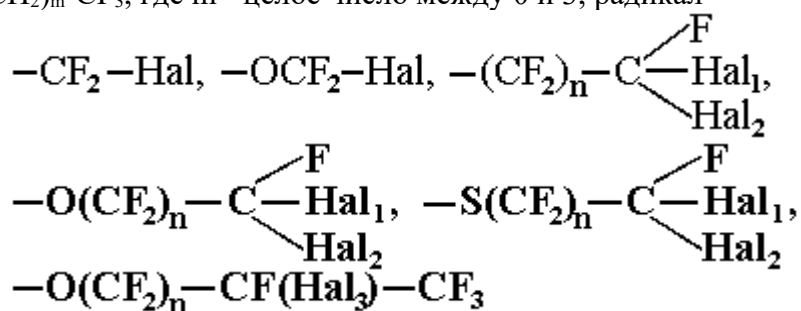
16	46	(50)	87	(30)	68	(10)
18	26	(50)	73	(30)	47	(10)
19	24	(50)	37	(30)	64	(50)
20	31	(50)	41	(30)	42	(10)
25	38	(50)	81	(30)	59	(10)
26	-4	(50)	58	(100)	30	(10)
27	32	(50)	62	(30)	41	(10)
28	2	(50)	66	(30)	50	(10)
30	8	(50)	47	(10)	23	(30)
33	7	(50)	90	(3)	39	(30)

Формула изобретения

1. 3-Циклоалкил-пропанамиды, общей формулы 1



где: R₁ - группировка циклоалкил с 3-6 атомами углерода; R₂ - атом водорода, радикал алкил с 1 - 3 атомами углерода; R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ - одинаковые или различные - атом водорода, атом галогена, прямолинейный или разветвленный радикал алкил или алкокси с 1 - 6 атомами углерода, радикал алкилтио с 1 - 6 атомами углерода, радикал - (CH₂)_m-CF₃, -O-(CH₂)_m-CF₃, -S-(CH₂)_m-CF₃, где m - целое число между 0 и 3, радикал



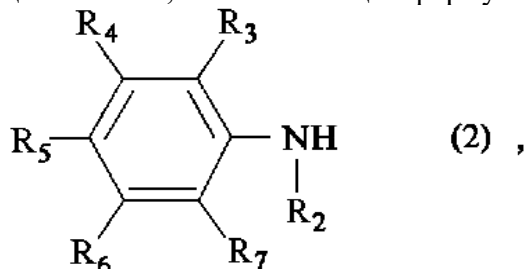
где n - целое число между 1 и 3, Hal, Hal₁, Hal₂ и Hal₃ - различные или одинаковые атомы галогена, или R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ - одинаковые или различные - группа нитро, группа азидо, группа нитрил, группировка -CO-R¹, где R¹ -радикал гидрокси, алкил или алкокси с 1 - 3 атомами углерода, или R₅ и R₄ образуют вместе группировку -O-CH₂-O-, их таутомерные формы, а также их аддитивные соли с минеральными или органическими основаниями, проявляющие противовоспалительную и иммуноподавляющую активность.

2. 3-Циклоалкил-пропанамиды формулы 1 по п. 1, где R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ - одинаковые или различные и означают атом водорода, фтора, хлора, брома, йода, метил, этил, трет-бутил, метокси, метилтио, трифторметил, трифторметокси, трифторметилтио, пентафторэтил, бромдифторметокси, ацетил, гидроксикарбонил, метоксикарбонил, нитро-, азидо-, цианогруппа, или R₄ и R₅ образуют вместе группу -O-CH₂-O-, R₂ - атом водорода, метил, R₁ - имеет вышеуказанное значение, или их аддитивные соли с минеральными или органическими основаниями.

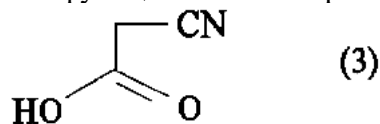
3. 3-циклоалкилпропанамиды формулы 1 по п. 1, в которых R₁ - циклопропил, R₂ - атом водорода или метил, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ - одинаковые или различные и означают атом водорода, фтора, хлора, йода, метил, трифторметил или нитрогруппу, или их аддитивные соли с минеральными или органическими основаниями.

4. 3-циклоалкилпропанамиды по п. 1, выбранные из группы 1-(4-нитрофенилкарбамоил)-2-циклопропил-2-оксопропионитрил, 1-(4-цианфенилкарбамоил)-2-циклопропил-2-оксопропионитрил, 1-(4-хлор-3-метилфенилкарбамоил)-2-циклопропил-2-оксопропионитрил, 1-[3-метил-4-трифторметилфенилкарбамоил]-2-циклобутил-2-оксопропионитрил, а также их аддитивные соли с минеральными или органическими основаниями.

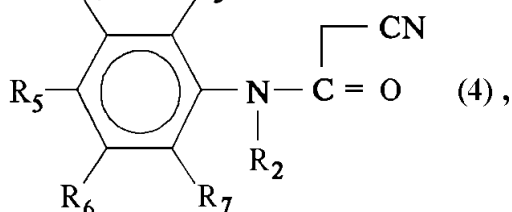
5. Способ получения 3-циклоалкилпропанамидов общей формулы 1, указанной в п. 1, или их таутомерных форм, или аддитивных солей с минеральными или органическими основаниями, отличающийся тем, что амин общей формулы 2



где R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 имеют определенные выше значения, подвергают взаимодействию с кислотой формулы 3 или с функциональным производным этой кислоты



с получением цианметиламида формулы 4;



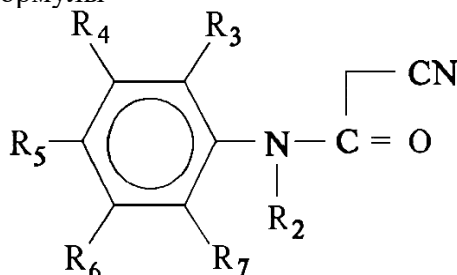
где R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 имеют указанные значения, который последовательно обрабатывают гидридом натрия, при необходимости в присутствии катализатора такого как имидазол, затем соединением формулы 5



где Hal - атом галогена и R_1 имеет вышеуказанные значения, с последующим выделением целевого продукта, который при необходимости переводят в соль.

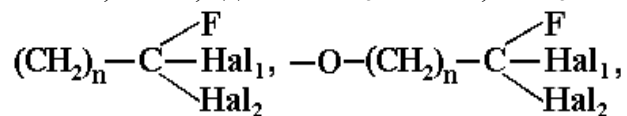
6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что взаимодействие соединения 2 с кислотой 3 или ее функциональным производным, в качестве которого может быть, например, хлорид цианацетила, полученный на месте действием циануксусной кислоты на пентахлорид фосфора, ведут в среде безводного органического растворителя, такого как тетрагидрофуран или дихлорметан в присутствии диизопропилкарбодиимида или циклогексилкарбодиимида, а взаимодействие полученного при этом соединения 4 с гидридом натрия ведут в среде безводного органического растворителя, такого как тетрагидрофуран.

7. Цианамид общей формулы



где R_3 , R_6 и R_7 - водород, а R_4 - метил, R_5 - водород, галогид, кроме хлора, нитрогруппа,

$(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$, $m = 0 - 3$, циано, линейный или разветвленный C_2-C_6 - алкил, C_1-C_6 - алкокси, C_1-C_6 - алкилтио, COR^1 , где $\text{R}^1-\text{C}_1-\text{C}_3$ - алкил, C_1-C_3 - алкокси, гидроксид,



где $n = 1 - 3$, Hal_1 , Hal_2 - различные или одинаковые атомы галогена, азидо, алкилтио $-\text{C}_1-\text{C}_6$, $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_m\text{S}$.

8. Фармацевтическая композиция, обладающая противовоспалительной и иммуноподавляющей активностью, содержащая активное начало и фармацевтически приемлемые добавки, отличающаяся тем, что в качестве активного начала она содержит производное 3-циклоалкилпропан-амида общей формулы 1 по п. 1.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03