



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

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(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

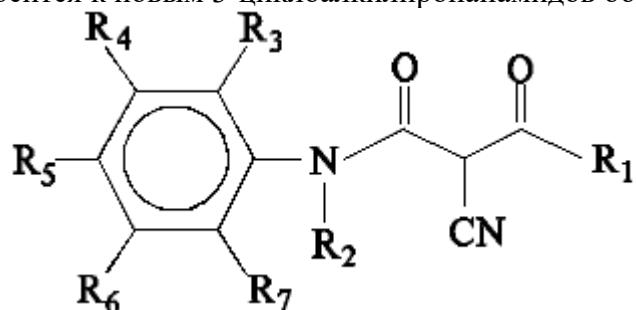
(71)(73) Руссель-Юклаф, FR

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

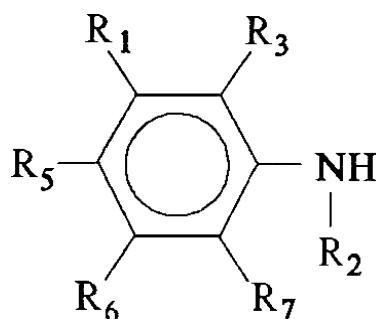
(56) ЕР №326107, C07C 255/17, 1989. ДЕ №2555789, C07C 121/415, 1977

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

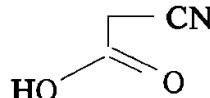
(57) Изобретение относится к новым 3-циклоалкилпропанамидов общей формулы:



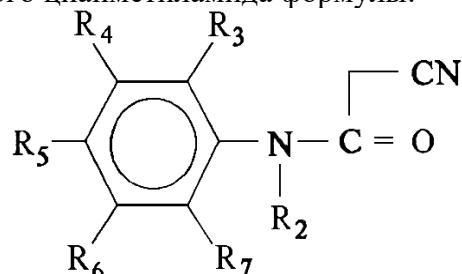
их таутомерным формам и их солям, проявляющим противовоспалительную и иммуноподавляющую активность. Изобретение относится также к способу получения указанных выше соединений, основанному на взаимодействии производного бензоламина формулы:



с цианокислотой формулы



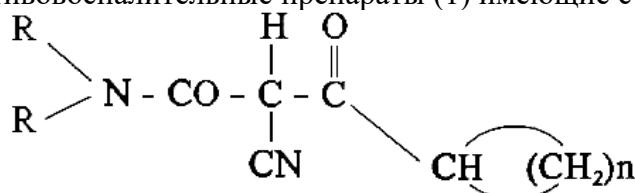
с получением промежуточного цианметиламида формулы:



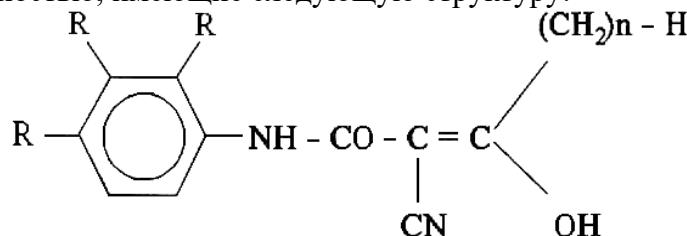
которое обрабатывают последовательно гибридом натрия и соединением Гал COR_1 . Изобретение относится к цианметиламиду указанной выше формулы в качестве промежуточного соединения синтеза новых соединений формулы I. Изобретение относится к фармкомпозициям, обладающим противовоспалительной и иммуноподавляющей 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:



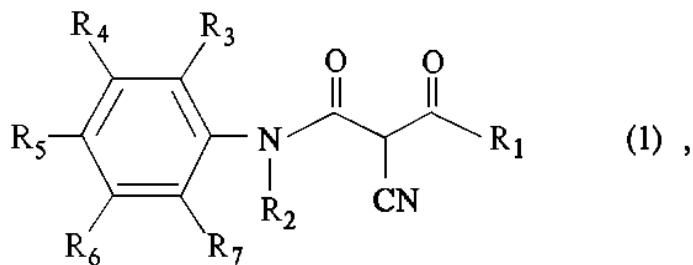
Также известны препараты (2), обладающие анальгетической и антимикозной и фунгицидной активностью, имеющие следующую структуру:



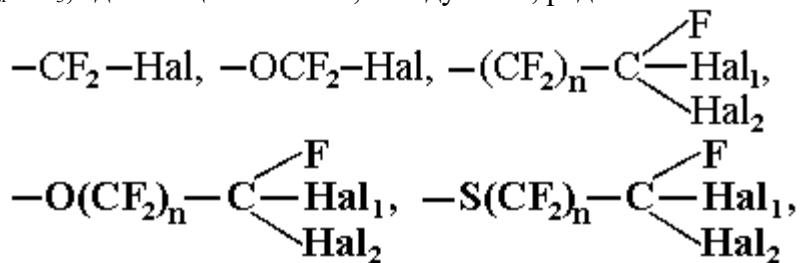
Соединения согласно изобретению отличаются от известных своей химической структурой, обуславливающей свойства, отличающиеся от свойств известных соединений.

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 R_1 -циклоалкильная группировка, содержащая 3-6 атомов углерода; R_2 -атом водорода, радикал алкил, содержащий 1-3 атома углерода; R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 -одинаковые или различные - атом водорода, атом галогена, прямолинейный или разветвленный радикал алкил, с 1-6 атомами углерода, прямолинейный или разветвленный радикал алcoxи с 1-6 атомами углерода, радикал алкилтио с 1-6 атомами углерода, ради-кал-/ $CH_2/_M-CF_3$, -O-/ $CH_2/_M-CF_3$, -/CH $_2/_M-CF_3$, где M -целое число, между 0 и 3, радикалы



или



где n -целое число, между 1 и 3, Hal_1 и Hal_2 -одинаковые или различные, Hal_1 и Hal_3 -атом галогена, или R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 -одинаковые или различные - группировка нитро, азидо, нитрил, группировка-CO-R¹, где R^1 -радикал гидрокси, алкил или алcoxи с 1-3 атомами углерода или, R_3 и R_4 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, циклопентил, 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 алcoxи 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-диметилэтаноламин, трис/гидроксиметил/аминометан, этаноламин, пиридин, пиколин, дациклогексиламин, морфолин, бензиламин, прокайн, 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), 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, пентафтторэтил, бромдифторметокси, ацетил, гидроксикарбонил, метоксикарбонил, нитро, азидо, нитрил или R₄ или R₅ образуют вместе группировку O-CH₂-O-, R₂ - атом водорода, или радикал метил, R₁ 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), R₁ - группировка циклопропил, R₂ - атом водорода или радикал метил, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ - 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.

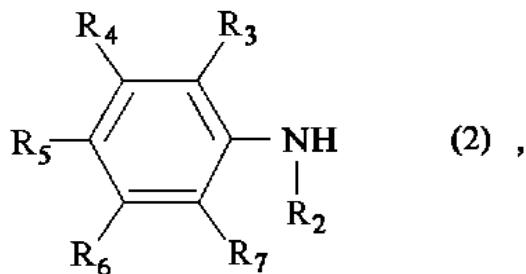
Среди этих последних особенно удерживают производные формулы (1), названия которых следуют:

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

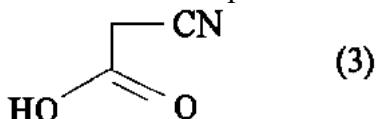
1-/4-цианофенилкарбамоил/-2-циклопропил-2-оксопропионитрил,

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

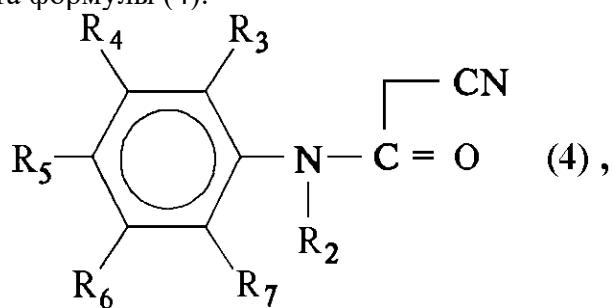
Изобретение имеет также целью способ получения 3-циклоалкил-пропанамидов, таких как они определены выше формулой (1), а также как и их солей, отличающееся тем, что продукт формулы (2):



где R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ имеют уже указанное значение, подвергают взаимодействию с кислотой формулы (3) или с функциональным производным этой кислоты:



для получения продукта формулы (4):



где R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ 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 R₁ 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 дизопропилкарбодиимида 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 гидридом 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-пропанамидов, 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-пропанамидов, 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-пропанамидаами, отвечающими формуле (1), где R₂, 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, пентафтторэтил, бромдифторметокси, ацетил, гидроксикарбонил, метоксикарбонил, нитро, азидо, нитрил или R₄ или R₅ образуют вместе группу O-CH₂-O-, R₂ - атом водорода, или радикал метил, R₁ 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 R₁ - группировка циклопропил, R₂ - атом водорода или радикал метил, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ - 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-цикlopропил-2-оксопропионитрил;

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

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

1-/3-метил 4-трифторметилфенилкарбамоил/-2-цикlobутил-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.

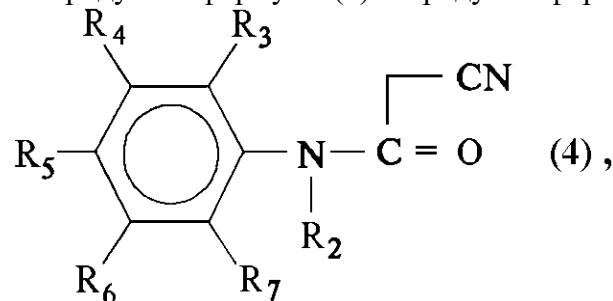
Обычная доза, зависящая от употребляемого продукта, больного и самой болезни, может быть, например, между 0.1 мг и 200 мг в день.

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.

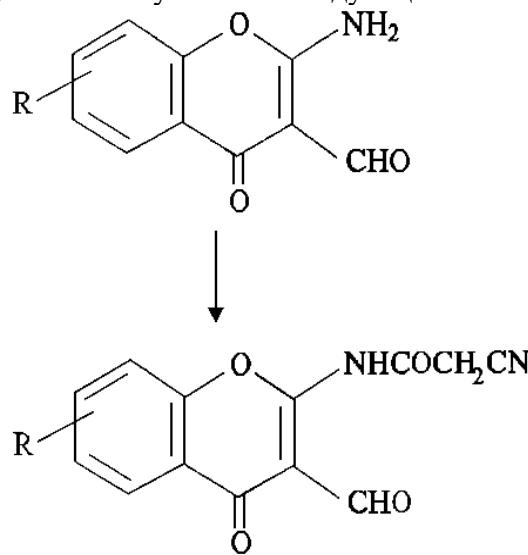
Эти фармацевтические составы могут быть, например, твердыми или жидкими и принимать фармацевтические виды, обычно употребляемые в медицине, как например, таблетки, драже, желулы, капсулы, гранулы, свечки, приготовления для инъекции; они приготавляются обычными способами. Одно или несколько действующих 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, диспергаторы, 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-циклогексил-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 диизопропилкарбодииимида. 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-циклогексилпропил-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 метиlena, 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-циклогексилпропил 2-оксопропионитрил.

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

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

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

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

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

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

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

Пример 10: 1-/4-нитрофенилкарбамоил/ 2-циклогексилпропил 2-оксопропионитрил.

Пример 11: 1-/3, 4-дихлорфенилкарбамоил/ 2-циклогексилпропил 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 метиlena при перемешивании, выдерживая 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-циклогексилпропил 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-циклогексилпропил 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 метиlena, в 2 мин прибавляют при перемешивании при 40°C, 1.135 г дициклогексилкарбодииимида в 5 см³ хлористого метиlena. 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-

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

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

К 300 мг полученного выше продукта в растворе в 12 см³ тетрагидрофурана, прибавляют катализическое 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-циклогексопропионитрил.

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, выдерживают 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-циклогексопропионитрил.

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-циклогексопропил 3-оксо N-метил N-/4-хлорфенил/ пропионамид.

Пример 15: 1-/4-хлор 2-метилфенилкарбамоил/ 2-циклогексопропионитрил.

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

Пример 17: 1-/4-метоксифенилкарбамоил/ 2-циклогексопропионитрил.

Пример 18: 1-/4-цианофенилкарбамоил/ 2-циклогексопропионитрил.

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

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

Пример 21: 1-/3-трифторметилфенилкарбамоил/ 2-циклогексопропионитрил.

Пример 22: 1-/4-метилфенилкарбамоил/ 2-циклогексопропионитрил.

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

Пример 24: 1-/фенилкарбамоил/ 2-циклогексопропионитрил.

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

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

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

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

Пример 29: 1-/4-/2,2,2-трифторметокси/фенилкарбамоил/ 2-циклогексопропионитрил.

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

рил.

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

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

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

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

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

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

Пример 37: 1-/3-хлор 4-метилфенилкарбамоил/ 2-циклогексилпропил 2-оксопропионил.

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

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

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

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

Пример 42: 2-циано 3-циклогексилпропил 3-оксо N-метил N-/4-цианофенил/ пропионамид.

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

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

Пример 45: 1-/3-метил 4-пентафтторэтилфенилкарбамоил/ 2-циклогексилпропил 2-оксопропионитрил.

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

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

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

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

Растворяют 0.92 г натрия в 30 см³ этианола 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-трифторметоксibenзола, употребляемого на исходе примера 44.

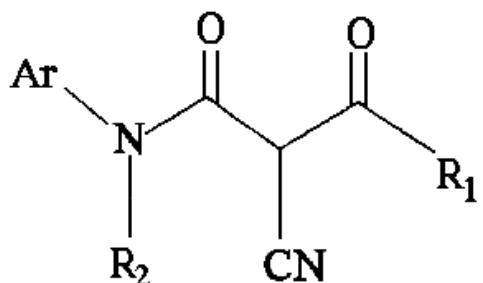
Нагревают 4 ч при 175°C в герметизированной колбе, 0.3 г 1-/бромдифторметокси/ 2-метил 4-нитробензола, 0.120 г трифтогида сурьмы и 0.02 г пентахлорида сурьмы в качестве катализатора. Смесь разбавляют эфиром, промывают водой, сушат и отгоняют растворитель под уменьшенным давлением; получают 0.13 г 2-метил 4-нитро 1-трифторметоксibenзола, которые обрабатывают водородом в присутствии палладия на активированном угле и получают целевой продукт. Приготовление 2-метил 4-амино 1-пентафтторэтилbenзола, 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	
						7	7
1	2	3	4	5	6		
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	C%	H%	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 56.81	3.74 3.79	9.46 9.45	19.25 19.25
2	CDCl ₃ -1570 (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 59.41	4.22 4.28	10.66 10.65	13.49 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 58.03	4.22 4.28	9.02 9.02	18.37 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 59.17	4.66 4.69	8.64 8.63	17.58 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 59.35	4.22 4.30	10.66 10.67	13.49 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 cm ⁻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	C%	H%	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 52.37	3.39 3.45	9.43 9.37	23.86
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 52.37	4.08 4.10	8.72 8.65	24.88 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 61.65	4.44 4.47	10.29 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 60.69	4.74 4.77	10.13 10.10	12.81 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 ₂ O 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 28 29 30			140-2	3280 (NH), 2002 (CN), 1620, 1573, 1560, 1540, 1491, 1341, 1204, 886
			300	3280 (NH), 2195 s (CN), 2145 w (CN), 1630, 1588, 1551, 1500, 1410, 1332, 1309, 1254, 1230, 877, 821
				3380 (NH), 2002 (CN), 1621, 1602, 1578, 1551, 1540, 1502, 1477, 1350, 1280, 1220, 1150, 1071, 889
			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	C% H% 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	C% H% 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% H% 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	Аг	R2	R1	Пл°С	ПК Спектр cm^{-1}	
					7	
1	2	3	4	6		

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 MB	C%	H%	N%	X%
			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 CIN 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 150 мг
- законч. таблетки

/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 150 мг
- законч. таблетки

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

Фармакологическая активность

Способы биохимических опытов

Первый опыт

Отек лапки крысы /PO-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 раствора.

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 сенсибилизированы инъекцией под кожу 1 мг метилированного бычачьего сывороточного альбумина /MBSA/ в объемах в 0.2 мл соляного раствора /полней прибавочной эмульсии Фреюнда /ГСА/. Отрицательные контрольные группы получают инъекции соляный раствор/эмulsion 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 сенсибилизирования. 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/ сенсибилизированы 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 сенсибилизирования. 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.

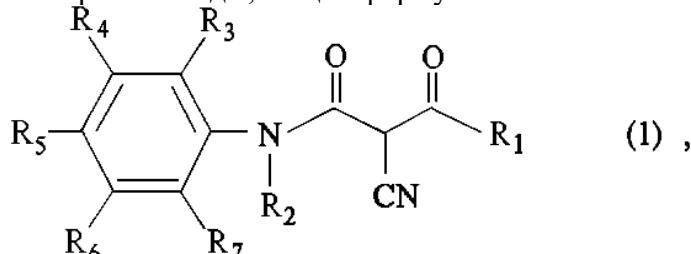
Таблица 2

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)

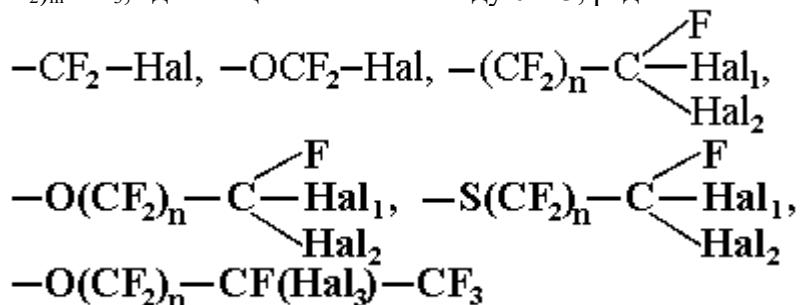
16	46	(50)	87	(30)	68	(10)
18	26	(50)	73	(30)	47	(10)
19	24	(50)	37	(30)	64	(50)
20	31	(50)	41	(30)	42	(10)
25	38	(50)	81	(30)	59	(10)
26	-4	(50)	58	(100)	30	(10)
27	32	(50)	62	(30)	41	(10)
28	2	(50)	66	(30)	50	(10)
30	8	(50)	47	(10)	23	(30)
33	7	(50)	90	(3)	39	(30)

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



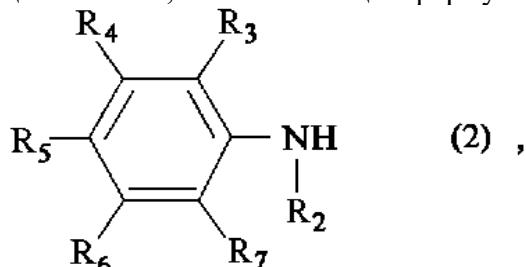
где n - целое число между 1 и 3, Hal, Hal₁, Hal₂ и Hal₃ - различные или одинаковые атомы галогена, или R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ - одинаковые или различные - группа нитро, группа азидо, группа нитрил, группировка -CO-R¹, где R¹ -радикал гидрокси, алкил или алкокси с 1 - 3 атомами углерода, или R₅ и R₄ образуют 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.

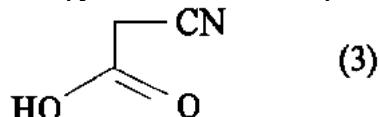
3. 3-циклоалкилпропанамиды формулы 1 по п. 1, в которых R₁ - циклопропил, R₂ – атом водорода или метил, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ - одинаковые или различные и означают атом водорода, фтора, хлора, йода, метил, трифторметил или нитрогруппу, или их аддитивные соли с минеральными или органическими основаниями.

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

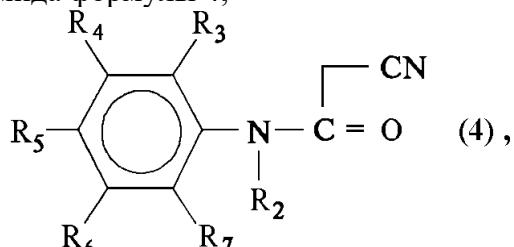
5. Способ получения 3-циклоалкилпропанамидов общей формулы 1, указанной в п. 1, или их таутомерных форм, или аддитивных солей с минеральными или органическими основаниями, отличающимися тем, что амин общей формулы 2



где R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ имеют определенные выше значения, подвергают взаимодействию с кислотой формулы 3 или с функциональным производным этой кислоты



с получением цианметиламида формулы 4;



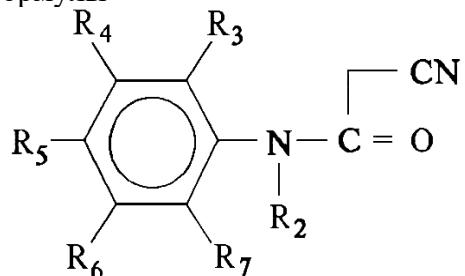
где R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ имеют указанные значения, который последовательно обрабатывают гидридом натрия, при необходимости в присутствии катализатора такого как имидазол, затем соединением формулы 5



где Hal - атом галогена и R₁ имеет вышеуказанные значения, с последующим выделением целевого продукта, который при необходимости переводят в соль.

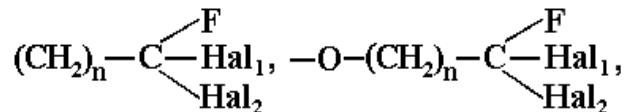
6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что взаимодействие соединения 2 с кислотой 3 или ее функциональным производным, в качестве которого может быть, например, хлорид цианацетила, полученный на месте действием циануксусной кислоты на пентахлорид фосфора, ведут в среде безводного органического растворителя,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

7. Цианамид общей формулы



где R₃, R₆ и R₇ - водород, а R₄ - метил, R₅ - водород, галоид, кроме хлора, нитрогруппа,

$(CH_2)_mCF_3$, $-O-(CH_2)_mCF_3$, $m = 0 - 3$, циано, линейный или разветвленный C_2-C_6 - алкил, C_1-C_6 - алcoxси, C_1-C_6 - алкилтио, COR^1 , где $R^1-C_1-C_3$ - алкил, C_1-C_3 - алcoxси, гидрокси,



где $n = 1 - 3$, Hal_1, Hal_2 - различные или одинаковые атомы галогена, азидо, алкилтио $-C_1-C_6$, $CF_3(CH_2)_mS$.

8. Фармацевтическая композиция, обладающая противовоспалительной и иммунодавляющей 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