



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 007 389** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) МПК⁵ **C 07 C233/65**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
 ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 4831109/04, 26.09.1990

(30) Приоритет: GB/27.09.89/21792

(30) Приоритет: 27.09.1989 GB 89 21792

(46) Дата публикации: 15.02.1994

(71) Заявитель:

Рон-Пуленк Санте (FR)

(72) Изобретатель: Эндрью Вильям Бридж[GB]

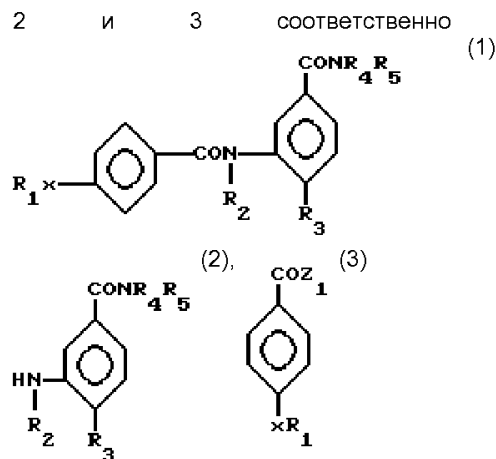
(73) Патентообладатель:

Рон-Пуленк Санте (FR)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗАНИЛИДА

(57) Реферат:

Сущность изобретения: продукт - производные бензанилида ф-лы 1, где R¹ - аллил- C₄-C₁₈ с линейной или разветвленной группой, который может иметь двойную связь, R²-H, CH₃, C₂H₅, R³, алкил- C₁-C₅ с линейной или разветвленной цепью, N(CH₃)₂, OY, SY, Y - алкил- C₁-C₄ с линейной или разветвленной цепью, R⁴ и R⁵-H, алкил- C₁-C₆ с линейной или разветвленной цепью, -(CH₂)_m-Z, Z-OCH₃, S(O)_qCH₃, N(CH₃)₂; g = 0, 1, 2; m = 2, 3, 4, или Z = 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее N, O, S; X - O, S. Реагент 1: производное анилина ф-лы 2. Реагент 2: соединение ф-лы 3, Z - Gal. 2 табл. ф-лы 1,





(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 007 389** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁵ **C 07 C233/65**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4831109/04, 26.09.1990

(30) Priority: GB/27.09.89/21792

(30) Priority: 27.09.1989 GB 89 21792

(46) Date of publication: 15.02.1994

(71) Applicant:
RON-PULENK SANTE (FR)

(72) Inventor: EHNDR'JU VIL'JAM BRIDZH[GB]

(73) Proprietor:
RON-PULENK SANTE (FR)

(54) **METHOD OF PRODUCING DERIVATIVES OF BENZANILIDE**

(57) Abstract:

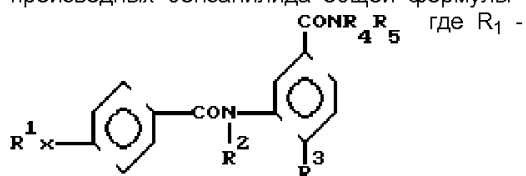
FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: desired product has formula 1 where R¹ is alyl C₄-C₁₈ having linear or branched group (this alyl may have double bond), R²-H, CH₃, C₂H₅. R³ is Gal, C₁-C₅ alkyl with linear or branched chain, N(CH₃)₂, OY, SY Y-alkyl C₁-C₄ with linear or branched chain, R⁴ and

R⁵-h, alkyl C₁-C₆ with linear or branched chain, -(CH₂)_m-Z, Z-OCH₃, S(O)_qCH₃, N(CH₃)₂ q= 0,1,2, m= 2,3,4 or Z is 5-member- or 6-member heterocyclic ring which contains N, O, S, X-O, S. Reagent 1 is derivative of aniline having formula 2. Reagent 2 is compound having formula Z-Gal. Formula 1,2,3 are given in specification. EFFECT: improves efficiency of the method. 2 tbl

RU 2 007 389 C1

RU 2 007 389 C1

Изобретение относится к способам получения новых терапевтически активных производных бензанилида общей формулы



алкил C_4-C_{18} с линейной или разветвленной алкильной группой, который может иметь двойную связь,

R_2 - водород, метил или этил,

R_3 - галоген, алкил C_1-C_5 с линейной или разветвленной алкильной группой, $N(CH_3)_2$, OY или SY , где Y - C_1-C_4 алкил с линейной или разветвленной цепью,

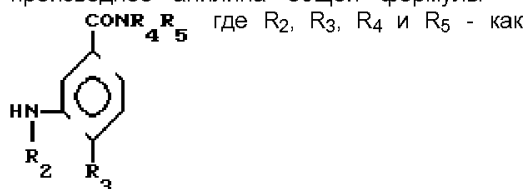
R_4 и R_5 каждый независимо является водородом, алкилом C_1-C_6 с линейной или разветвленной алкильной группой или группой $-(CH_2)_m-Z$, в которой Z является группой формулы OCH_3 , $-S(O)_qCH_3$ или $N(CH_3)_2$ $q=0,1$ или 2 , а $m=2,3$ или 4 , или Z является 5- или 6-ти членным гетероциклом, содержащим атом азота, кислорода или серы.

Соединения I обладают свойством ингибирования ацилкофермента А: холестерин - О-ацилтрансферазы.

Известны производные бензанилидов 1, которые обладают теми же свойствами, что и соединения I, однако активность их недостаточно высока.

Целью изобретения является разработка доступного способа получения соединений I.

Поставленная цель достигается описываемым способом получения соединений I, который заключается в том, что производное анилина общей формулы



указано выше, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



и R_1 - как указано выше, Z_1 -галоген.

Приводимые ниже примеры служат иллюстрацией получения соединений, являющихся предметом настоящего изобретения, а ссылочные примеры иллюстрируют получение промежуточных соединений.

Пример 1. Соединение А.

Раствор 4-децилоксибензойной кислоты (1,89 г) в тионилхлориде (18 мл) нагревают с рефлюксом 3 ч. Избыток тионилхлорида удаляют при пониженном давлении. Остаток 4-децилоксибензоилхлорида в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляют в течение 10 мин в перемешиваемый раствор N-(2-метоксиэтил)-4-метилтио-3-аминобензамид (1,5 г) в дихлорметане (20 мл) и триэтиламина (1 мл). Смесь нагревают с рефлюксом 2 ч, а затем концентрируют при

пониженном давлении, чтобы получить белое твердое вещество. В результате рекристаллизации из этилацетата получают N-[2-метилтио-5-(2-метоксиэтиламинокарбонил)] фенил-4-децилоксибензамид (2,15 г) в форме белых игл, температура плавления $112-113^\circ C$. /Элементный анализ.

Найдено, % : С 66,8; Н 7,95; N 5,48; S 6,4.

Вычислено, % : С 67,17; Н 8,05; N 5,59; S 6,4.

Примеры 2-7. Соединения Б-Ж.

По методике, аналогичной методике примера 1, но заменяя N-(2-метоксиэтил)-4-метилтио-3-аминобензамид на N-бутил-4-метилтио-3-аминобензамид, получают

N-(2-метилтио-5-бутиламинокарбонил)фенил-4-децилоксибензамид в форме белых кристаллов после рекристаллизации из водного этанола, а затем из этилацетата; температура плавления $131-133^\circ C$.

Найдено, % : С 69,9; Н 8,6; N 5,6; S 6,33;

Вычислено, % : С 69,88; Н 8,43; N 5,62; S 6,43.

При помощи процедуры, аналогичной той, что была описана в примере 1, но заменяя N-(2-метоксиэтил)-4-метилтио-3-аминобензамид на N-(2-метилтио-5-(2-метилтиоэтиламинокарбонил))фенил-4-децилоксибензамид в форме пушистых, не совсем белых игл после рекристаллизации из водного этанола; температура плавления $120-122^\circ C$.

Найдено, % : С 65,3; Н 7,9; N 5,1; S 12,0.

Вычислено, % : С 65,12; Н 7,75; N 5,43; S 12,40.

При помощи аналогичной процедуры, но заменяя 4-децилоксибензойную кислоту на 4-(децилтио)бензойную кислоту и заменяя N-(2-метоксиэтил)-4-метилтио-3-аминобензамид на 10-(2-метилтиоэтил)-4-метилтио-3-аминобензамид получают N-(2-метилтио-5-(2-метилтиоэтиламинокарбонил))фенил-4-(децилтио)бензамид в форме белого порошка после кристаллизации из водного пропен-2-ола, а затем из водного этанола; температура плавления $79-86^\circ C$.

Найдено, % : С 63,0; Н 7,3; N 5,08; S 18,4.

Вычислено, % : С 63,12; Н 7,56; N 5,25; S 18,05.

При помощи аналогичной процедуры, но заменяя

N-(2-метоксиэтил)-4-метилтио-3-аминобензамид на

N-(2-метилтиоэтил)-4-метокси-3-аминобензамид получают

N-(2-метокси-5-(2-метилтиоэтиламинокарбонил))фенил-4-децилоксибензамид в форме белых кристаллов после кристаллизации из водного метанола, а затем из этанола; температура плавления $134-135^\circ C$.

Найдено, % : С 66,9; Н 8,1; N 5,5; S 6,4.

Вычислено, % : С 67,20; Н 8,0; N 5,60; S 6,40.

При помощи аналогичной процедуры, но заменяя 4-децилоксибензойную кислоту на 4-нонилоксибензойную кислоту и заменяя N-(2-метоксиэтил)-4-метилтио-3-аминобензамид на N-(2-метилтиоэтил)-4-метокси-3-аминобензамид получают N-(2-метокси-5-(2-метилтиоэтиламинокарбонил))фенил-4-нонилоксибензамид в форме бесцветных кристаллов после кристаллизации из метанола, а затем из

этилацетата; температура плавления 132-134 °C.

Найдено, % : C 66,8; H 8,0; N 5,66; S 6,8.

Вычислено, % : C 66,64; H 7,87; N 5,76; S 6,59.

При помощи аналогичной процедуры, но заменяя 4-децилоксибензойную кислоту на 4-(децилтио)бензойную кислоту и заменяя N-(2-метоксиэтил)-4-метилтио-3-аминобензамид на N-бутил-4-метокси-3-аминобензамид получают

N-(2-метокси-5-бутиламинокарбонил)фенил-4-(децилтио)бензамид в форме не совсем белого твердого вещества после кристаллизации из водного этанола, а затем рекристаллизации из этилацетата, из метанола, наконец, снова из этилацетата; температура плавления 99-101 °C.

Найдено, % : C 70,1; H 8,6; N 5,5; S 6,7.

Вычислено, % : C 69,88; H 8,43; N 5,62; S 6,42.

Пример 8. Соединение 3.

Холодный (0°C) перемешиваемый раствор 4-(3,6,9-триоксадецилокси)бензойной кислоты (2,84 г) и триэтиламина (1,11 г) в дихлорметане (28 мл) медленно обрабатывают этилхлорформатом (1,2 г), и смесь перемешивают при окружающей температуре в течение 20 ч. Затем растворитель удаляют, а смесь обрабатывают толуолом (50 мл) и нагревают до 100°C в течение 5 ч. Ее затем разбавляют этилацетатом (150 мл) и последовательно промывают водой (1x50 мл), водным раствором гидрата окиси натрия (2x50 мл, 1 N), водой (1x50 мл), хлористоводородной кислотой (2x50 мл, 2 н.) и раствором NaCl (1x50 мл). Органический раствор затем сушат над сульфатом магния и выпаривают. Полученный в результате остаток растворяют в горячем этилацетате (50 мл) и полученный раствор обрабатывают активированным древесным углем, фильтруют и разбавляют диэтиловым простым эфиром. Образовавшиеся кристаллы сушат и получают

N-бутил-4-метил-3-(4-(3,6,9-триоксадецилокси бензамида))бензамид (1,56 г) в форме бесцветных пластинок; температура плавления 102-104°C.

Найдено, % : C 65,8; H 7,7; N 6,07.

Вычислено, % : C 66,10; H 7,63; N 5,93.

Пример 9. Соединение I.

Перемешиваемую смесь

3-амино-4-метокси-N-(2-метилтио)этилбензамид (2 г) и триэтиламина в дихлорметане (20 мл) медленно обрабатывают 4-(N-децил)трифторацетамидобензоилхлоридом (3,95 г) в дихлорметане (10 мл) при окружающей температуре, а затем перемешивают в течение 90 минут. Ее последовательно промывают водой (50 мл), хлористоводородной кислотой (50 мл, 2 N) и водой (50 мл). Далее, органический раствор сушат над сульфатом магния и выпаривают. Остаток подвергают рекристаллизации из смеси петролейного эфира (температура кипения 40-60 °C) и этилацетата и получают 3-(4-(N-децил)трифторацетамидо-4-метокси-N-(2-метилтио)этилбензамид (2,0 г) в форме бесцветного твердого вещества; температура плавления 135°C.

Найдено, % : C 60,7; H 6,91; N 7,1; S 5,5.

Вычислено, % : C 60,48; H 6,77; N 7,05; S

5,38.

Пример 10. Соединение.

Смесь

3-(4-(N-децил)трифторацетамидо-бензамида-4-метокси-N-(2-метилтио)этилбензамид (1 г) и водного раствора гидрата окиси натрия (2 мл; 2 N) в этаноле (60 мл) перемешивают при окружающей температуре в течение 1 ч. Затем ее обрабатывают водой (100 мл), а полученную в результате эмульсию экстрагируют этилацетатом (100 мл). Экстракт сушат над сульфатом магния и выпаривают, а полученный в результате остаток затем растирают с петролейным эфиром (температура кипения 40-60 °C) и получают 3-(4-дециламинобензамидо)-4-метокси-N-(2-метилтио)этилобензамид (0,5 г) в форме бесцветного твердого вещества; температура плавления 100-104°C.

Найдено, % : C 67,5; H 8,2; N 8,2; S 6,33.

Вычислено, % : C 67,29; H 8,27; N 8,4; S 6,42.

Пример 11. Работают по методикам, аналогичным тем, что были описаны выше, получают следующие соединения:

N-бутил-4-метил-3-(4-пентилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 163-165 °C из водного этанола;

N-бутил-4-метокси-3-(4-пентилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 119-121 °C из водного метанола;

N-(2-метилтиоэтил)-4-метилтио-3-(4-пентилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 142-143°C из этилацетата;

4-метокси-N-(2-метилтиоэтил)-3-(4-пентоксibenзамидо)бензамид, температура плавления 145-147°C из этилацетата;

N-бутил-4-метил-3-(4-пент-4-анилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 161-163°C из водного этанола;

4-метокси-3-(4-октилоксибензамидо)-N-пентилбензамид, температура плавления 116-118°C из изопропанола;

N-бутил-4-метилтио-3-(4-октилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 135-136°C из амилацетата;

N-бутил-4-метилтио-3-(4-нонилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 135-136°C из водного этанола;

N-(2-метоксиэтил)-4-метилтио-3-(4-нонилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 106-108°C из метанола;

4-метокси-N-(3-метоксипропил)-3-(4-нонилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 104-106°C из метанола;

N-(2-метилтиоэтил)-4-метилтио-3-(4-нонилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 130-132 °C из окиси петролейного эфира (температура кипения 100-120 °C) и этанола;

N-бутил-3-(4-децилоксибензамидо)-4-метилбензамид, температура плавления 142-144 °C из ацетонитрила;

N-бутил-3-(4-децилоксибензамидо)-4-метоксибензамид, температура плавления 113-115°C из смеси диэтилового простого эфира и изопропанола;

N-бутил-3-(4-дицеллоксибензамидо)-4-метокси-N-метил-бензамид, температура плавления 75-80 °C из петролейного эфира (температура кипения 60-80 °C);

3-(4-децилоксибензамидо)-N-(2-метоксиэтил)-4-метил-бензамид, температура

плавления 127-129 °С из смеси этанола и гексана;

3-(4-децилоксибензамидо)-N-(2-метоксиэтил)-4-метоксибензамид, температура плавления 103-104 °С из диэтилового простого эфира;

3-(4-децилоксибензамидо)-N-(2-метоксиэтил)-4-пропил-бензамид, температура плавления 101-103°С из водного этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-N-(2-метоксиэтил)-4-пропоксибензамид, температура плавления 97-99°С из водного этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-4-изопропокси-N-(2-метоксиэтил)бензамид, температура плавления 92-94°С из водного этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-4-изопропил-N-(2-метоксиэтил)бензамид, температура плавления 124-125°С из амилацетата;

3-(4-децилоксибензамидо)-4-метокси-N-(3-метоксипропил)бензамид, температура плавления 105-106 °С из смеси петролейного эфира (температура точки кипения 60-80 °С) и этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-4-метокси-N-(3-метилтиопропил)бензамид, температура плавления 131-133 °С из смеси петролейного эфира (температура кипения 80-100°С) и этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-N-(2-метил-тиозтил)-4-пропилбензамид, температура плавления 105-107 °С из водного этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-N-(2-метил-тиозтил)-4-пропоксибензамид, температура плавления 120-122°С из водного этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-4-метил-N-(2-метилтиозтил)бензамид, температура плавления 132-134°С из этилацетата;

3-(4-децилоксибензамидо)-4-изопропил-N-(2-метилтиозтил)бензамид, температура плавления 138-140 °С из водного этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-4-метокси-N-(3-метилоутил)бензамид, температура плавления 118-120°С из этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-4-метокси-N-пропилобензамид, температура плавления 116-117°С из водного этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-4-метокси-N-пентилбензамид, температура плавления 110-111°С из водного этанола;

N-(2-метилтио)этил-4-метилтио-3-(4-ундецилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 108-110°С из изопропанола;

N-бутил-4-этилтио-3-(4-ундецилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 103-105°С из этилацетата;

N-бутил-4-метилтио-3-(4-ундецилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 128-130°С из смеси петролейного эфира (температура кипения 100-120 °С) из этанола;

N-(2-метокси)этил-4-метилтио-3-(4-ундецилоксибензамидо)-бензамид, температура плавления 105-107 °С из смеси петролейного эфира (температура кипения 100-120 °С) и этанола;

3-(4-додэцилоксибензамидо)-N-(2-метокси)этил-4-метоксибензамид, температура

плавления 108-110°С из циклогексана;

N-бутил-3-(4-додэцилоксибензамидо)-4-метилтиобензамид, температура плавления 130-131°С из толуола;

5 N-бутил-3-(4-додэцилоксибензамидо)-4-метоксибензамид, температура плавления 111-113°С из смеси петролейного эфира (температура кипения 80-100 °С) из метилэтилкетона;

10 N-бутил-3-(4-додэцилоксибензамидо)-4-этилтиобензамид, температура плавления 109-111°С из этилацетата;

N-бутил-3-(4-гексадецилоксибензамидо)-4-метилтиобензамид, температура плавления 117-118°С из этилацетата;

15 3-(4-гексадецилоксибензамидо)-N-(2-метокси)-этил-4-метилбензамид, температура плавления 126-128 °С из смеси этилацетата и амилацетата;

20 3-(4-гексадецилоксибензамидо)-N-(2-метокси)-этил-4-метоксибензамид, температура плавления 109-110 °С из этилацетата;

25 N-бутил-3-(4-гексадецилоксибензамидо)-4-метоксибензамид, температура плавления 109-112 °С из бутан-2-она;

30 N-(2-метокси)этил-4-метил-3-(4-)-3,6,9-триоксадецилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 70-72 °С из этилацетата;

30 N-[2-метокси)этил-4-метилтио-3-(4-)-3,6,9-триоксидецилоксибензамидо]] бензамид, температура плавления 108-110 °С из этилацетата;

35 N-[2-метилтио)этил-4-метилтио-3-(4-)-3,6,9-триоксидецилоксибензамидо]] бензамид, температура плавления 94-96 °С из этилацетата;

40 N-бутил-4-метилтио-3[4-(3,6,9-триоксадецилоксибензамидо)] -бензамид, температура плавления 119-121 °С из водного этанола;

40 N-бутил-4-этилтио-3-4-[3,6,9-триоксадецилоксибензамидо)] бензамид, температура плавления 109-111°С из водного этанола;

45 N-бутил-4-метил-3-(4-нонилоксиметилбензамидо)бензамид, температура плавления 102-104°С из смеси этилацетата и диэтилового простого эфира;

45 N-бутил-4-метокси-3-(4-нонилокси-метилбензамидо)бензамид, температура плавления 102-104°С из водного этанола;

50 N-(2-метокси)этил-4-метокси-3-(4-нонилоксиметилбензамидо)бензамид, температура плавления 77-79 °С из смеси н-гексана и этилацетата;

55 3-(4-децилтиобензамидо)-N-(2-метокси)этил-4-метилбензамид, температура плавления 128-129°С из изопропанола;

3-(4-децилтиобензамидо)-N-(2-метокси)этил-4-пропилбензамид, температура плавления 115-117°С из метанола;

3-(4-децилтиобензамидо)-N-(2-метокси)этил-4-пропилоксибензамид, температура плавления 108-110°С из водного этанола;

60 3-(4-децилтиобензамидо)-4-изопропокси-N-(2-метокси)этилбензамид, температура плавления 88-90°С из метанола;

3-(4-децилтиобензамидо)-4-изопропил-N-(2-метокси)этилбензамид, температура плавления 121-122°С из этилацетата;

3-(4-децилтиобензамидо)-4-изопропокси-N-(2-метилтио)этилбензамид, температура

плавления 79-81°C из водного этанола;
 3-(4-децилтиобензамидо)-N-(2-метилтио)этил-4-пропилбензамид, температура плавления 108-110°C из водного этанола;
 3-(4-децилтиобензамидо)-N-(2-метилтио)этил-4-пропоксибензамид, температура плавления 101-103°C из петролейного эфира (температура кипения 80-100°C);
 3-(4-децилтиобензамидо)-4-метокси-N-(2-метилтио)пропилбензамид, температура плавления 118-120°C из метанола;
 N-(2-метилтио)этил-4-метилтио-3-(4-октилтиобензамидо)бензамид, температура плавления 92-94 °C из трет-бутилметилового простого эфира;
 N-бутил-4-метилтио-3-(4-октилтиобензамидо)бензамид, температура плавления 117-120°C из водного этанола;
 3-(4-додецилтиобензамидо)-4-метилтио-N-(2-метилтио)этилобензамид, температура плавления 86-88 °C из водного этанола;
 N-бутил-3-(4-додецилтиобензамидо)-4-(метилтио)бензамид, температура плавления 116-118°C из водного этанола;
 N-бутил-3-(4-(N-децил)трифторацетиамидо)бензамидо-4-метилтиобензамид, температура плавления 168-170 °C из этилацетата;
 4-метокси-N-(2-метилтио)этил-3-(4-)N-октил)трифторацетиамидо-бензамидобензамид, температура плавления 136-138 °C из этилацетата;
 N-бутил-4-метилтио-3-(4-)N-октил(трифторацетиамидо)бензамидобензамид, температура плавления 181-183 °C из этилацетата;
 N-бутил-3-(4-(N-додецил(трифторацетиамидо)бензамидо-4-метилтиобензамид, температура плавления 163-164 °C из этилацетата;
 3-(4-(N-додецил)трифторацетиамидо)бензамидо-4-метокси-N-(2-метилтио)этилбензамид, температура плавления 114-117 °C из смеси петролейного эфира (температура кипения 60-80°C) из этилацетата;
 N-бутил-3-(4-дециламинобензамидо)-4-(метилтио)бензамид, температура плавления 150-152°C после растирания с петролейным эфиром (температура кипения 40-60 °C);
 N-бутил-3-(4-додециламинобензамидо)-4-(метилтио)бензамид, температура плавления 148-150 °C после растирания с петролейным эфиром (температура кипения 40-60°C);
 3-(4-додециламинобензамидо)-4-метокси-N-(2-метилтио)этилбензамид, температура плавления 110-112 °C после растирания с петролейным эфиром (температура кипения 40-60 °C);
 N-бутил-4-метилтио-3-(4-октиламинобензамидо)бензамид, температура плавления 155-157°C из этилацетата;
 4-метокси-N-(2-метилтио)этил-3-(4-октиламинобензамидо)бензамид, температура плавления 205-210°C из метанола.
 Найдено, % : С 61,1; Н 7,6; N 8,1; S 6,50.
 $C_{26}H_{37}N_3O_3S \cdot HCl$.
 Вычислено, % : С 61,46; Н 7,54; N 8,27; S 6,31.
 N-Бутил-3-(4-додецилокси-N-метилбензамидо)-метоксибензамид, температура

плавления не могла быть точно установлена после оперативной хроматографии (используя смесь дихлорметана и метанола 15: 1 о/о в качестве элюента);
 N-Бутил-3-(4-децилокси-N-метилбензамидо)-4-метокси-N-метилбензамид, в форме масла после оперативной хроматографии (используя смесь дихлорметана и метанола 19: 1 о/о в качестве элюента);
 N-Бутил-3-(4-децилсульфонилбензамидо)-4-метоксибензамид, температура плавления 146-148°C из изопропанола;
 N-(2-Метилсульфонил)этил-4-метилсульфонил-3-(4-пентилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 168-170 °C из водного этанола;
 4-Метокси-N-(2-метилсульфонил)этил-3-(4-пентилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 130-131 °C из этанола;
 3-(4-децилоксибензамидо)-4-метил-N-(2-метилсульфонил)этилбензамид, температура плавления 134-137 °C из толуола
 3-(4-децилоксибензамидо)-4-метил-N-(2-метилсульфонил)этилбензамид, температура плавления 168-169 °C из метанола;
 3-(4-децилоксибензамидо)-4-метокси-N-(2-метилсульфинил)этилбензамид, температура плавления 124-125°C из этанола;
 3-(4-децилоксибензамидо)-N-(2-метокси)этил-4-метилсульфонилбензамид, температура плавления 95-97 °C из диизопропилового простого эфира;
 N-бутил-3-(4-децилоксибензамидо)-4-метилсульфонилбензамид, температура плавления 121-123°C из этанола;
 N-бутил-3-(4-децилоксибензамидо)-4-метилсульфонилбензамид, температура плавления 130-132 °C после оперативной хроматографии (14: 1 дихлорметан: метанол в качестве элюента);
 3-(4-децилоксибензамидо)-4-метилсульфонил-N-(2-метилсульфонил)этилбензамид, температура плавления 149-151 °C из этилацетата;
 3-(4-децилоксибензамидо)-4-метокси-N-(2-пирид-4-ил-этил)бензамид, температура плавления 123-125°C из этилацетата;
 3-(4-децилоксибензамидо)-N-(4,6-диметилпирид-2-ил)-4-метоксибензамид, температура плавления 110-112 °C из этилацетата;
 3-(4-децилоксибензамидо)-N-(фур-2-ил)метил-4-метокси-бензамид, температура плавления 110-111 °C из дихлорметана при помощи растирания с диэтиловым простым эфиром;
 3-(4-децилоксибензамидо)-4-метанол-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамид
 температура плавления 210-212 °C при помощи растирания с дихлорметаном;
 3-(4-децилоксибензамидо)-4-метилтио-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамид, температура плавления 226-228 °C из диэтилформамида;
 3-(4-децилоксибензамидо)-4-метокси-N-(морфолин-4-ил)бензамид, температура плавления 150-152 °C из метанола;
 3-(4-децилоксибензамидо)-4-метокси-N-4-метилпиперазинилбензамид, температура плавления 72-74 °C после оперативной хроматографии (9: 1 дихлорметан: метанол в

качестве элюента);

3-(4-децилоксибензамидо)-4-метокси-N-(пиридин-2-ил)метилбензамид, температура плавления 124-126°C из толуола.

Найдено, % : C 69,4; H 7,6; N 7,60; H₂O 3,8.

C₃₁H₃₉N₃O₄·H₂O.

Вычислено, % : C 69,51; H 7,72; N 7,80; H₂O 3,4.

3-(4-децилоксибензамидо)-4-метокси-N-(пиперидин-1-ил)этилбензамид, температура точки плавления 104-106 °C из этилацетата после растирания с диэтиловым простым эфиром.

Найдено, % : C 69,30; H 8,70; N 7,40.

C₃₂H₄₇N₃O₄

Вычислено, % : C 69,19; H 8,83; N 7,57.

3-(4-Децилоксибензамидо)-4-метокси-N-(3-метилизотиазол-5-ил)-бензамид, температура плавления 240-242°C из этилацетата.

Найдено, % : C 61,8; H 6,7; N 7,50; S 5,79.

C₂₉H₃₇N₃O₄·2H₂O

Вычислено, % : C 62,75; H 7,33; N 7,51; S 5,72.

3-(4-Децилоксибензамидо)-N-(1-этилпирролидин-2-ил)метил-4-метоксибензамид, температура плавления 165-167 °C из этилацетата.

Найдено, % : C 66,60; H 8,40; N 7,20; Cl 6,20.

C₃₂H₄₇N₃O₄·HCl

Вычислено, % : C 66,94; H 8,43; N 7,32; Cl 6,17.

3-(4-Децилоксибензамидо)-4-этокси-N-метилбензамид, температура плавления 130-132°C из водного этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-4-этокси-N-(2-метоксиэтил)бензамид, температура плавления 117-119°C из этилацетата; 3-(4-децилоксибензамидо)-N-(2-диметиламиноэтил)-4-(этилтио)-бензамид, температура плавления 97-99 °C и трет-бутилметилового простого эфира;

3-(4-децилоксибензамидо)-4-этокси-N-(3-метилбут-2-енил)бензамид, температура плавления 117-118°C из этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-N-(2-диметиламиноэтил)-4-этоксibenзамид, температура плавления 109-111 °C из трет-бутилметилового простого эфира;

3-(4-децилоксибензамидо)-N-этил-4-этоксibenзамид, температура плавления 132-133°C из водного этанола;

N-бутил-3-(4-децилоксибензамидо)-4-(этилтио)бензамид, температура плавления 115-117°C из диэтилового простого эфира;

N-бутил-3-(4-децилоксибензамидо)-4-этоксibenзамид, температура плавления 131-133°C из водного этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-N-(3-диметиламинопропил)-4-этоксibenзамид, температура плавления 96-97 °C из трет-бутилметилового простого эфира;

3-(4-децилоксибензамидо)-N-3-(диметиламинопропил)-4-(этилтио)бензамид, температура плавления 100-101 °C из трет-бутилметилового простого эфира;

3-(4-децилоксибензамидо)-4-этилтио-N-(2-метилтиоэтил)бензамид, температура плавления 106-107°C из водного этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-N-этил-4-(этилтио)бензамид, температура плавления 115-117°C из этилацетата;

4-хлор-3-(4-децилоксибензамидо)-N-(3-

метилбутил)бензамид, температура плавления 111-113°C из водного этанола;

N-(2-ацетамидоэтил)-3-(4-децилоксибензамидо)-4-(метилтио)бензамид, температура плавления 181-183 °C из водного этанола;

3-(4-децилоксибензамидо)-4-фтор-N-(2-метоксиэтил)бензамид, температура плавления 140-141 °C из смеси метанола и толуола;

3-(4-децилоксибензамидо)-N-(3-метилбут-2-енил)-4-(метилтио)бензамид, температура плавления 135-136 °C из метанола;

4-хлор-3-(4-децилоксибензамидо)-N-(2-метилтиоэтил)бензамид, температура плавления 136-137°C из толуола;

N-бутил-4-хлор-3-(4-децилоксибензамидо)бензамид, температура плавления 130-131 °C из толуола;

N-бутил-3-(4-децилоксибензамидо)-4-фторбензамид, температура плавления 133-134°C после хроматографии из силикагеля, элюируя смесью дихлорметана и метанола;

N-бутил-3-(4-децилоксибензамидо)-4-диметиламинобензамид, температура плавления 108-109 °C после хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана и этилацетата; 3-(4-децилоксибензамидо)-4-диметиламино-N-(2-метилтиоэтил)-бензамид, температура плавления 155-148 °C в форме соли хлоргидрата из ацетона.

Найдено, % : C 62,8; H 8,0; N 7,6; S 6,1; Cl 6,67.

C₂₉H₄₃N₃O₃·HCl

Вычислено, % : C 63,31; H 8,06; N 7,63; S 5,83; Cl 6,44 и 4-этилтио-N-(3-метилтиопропил)-3-(4-ундецилоксибензамидо)-бензамид, температура плавления 102-104 °C в форме белого порошка из третичн. бутилметилэфира.

Ссылочный пример 1.

Суспензию

N-(2-метоксиэтил)-4-метилтио-3-нитробензамида (1,6 г) и палладия на древесном угле 1,1 г; 5% в этилацетате (60 мл) встряхивают в атмосфере водорода при атмосферном давлении до тех пор, пока не прекратится выделение водорода. Смесь фильтруют и остаток промывают этилацетатом. Фильтрат концентрируют под вакуумом, чтобы получить N-(2-метоксиэтил)-4-метилтио-3-аминобензамид (1,35 г) в виде масла, которое кристаллизуют при отстаивании; температура плавления 66-68°C.

Найдено, % : C 54,8; H 6,69; N 11,5; S 12,9.

Вычислено, % : C 54,98; H 6,71; N 11,66; S 13,34.

При помощи аналогичной процедуры, но заменяя

N-(2-метоксиэтил)-4-метилтио-3-нитробензамида на N-бутил-4-метилтио-3-нитробензамид, получают n-бутил-4-метилтио-3-аминобензамид; температура плавления 136-137°C.

Найдено, % : C 60,3; H 7,7; N 11,7; S 13,5.

Вычислено, % : C 60,50; H 7,56; N 11,76; S 13,45.

При помощи аналогичной процедуры, но заменяя

N-(2-метоксиэтил)-4-метилтио-3-нитробензами

д на
N-(2-метилтиозтил)-4-метилтио-3-нитробенза
мид и увеличивая относительное количество
катализатора, получают
N-(2-метилтиозтил)-4-метилтио-3-аминобенза
мид; температура плавления 80-82 °C.

Найдено, % : C 51,4; H 6,34; N 10,8; S 25,1.
Вычислено, % : C 52,66; H 6,25; N 10,94;
S 25,00.

При помощи аналогичной процедуры, но
заменяя

N-(2-метоксиэтил)-4-метилтио-3-нитробензами
д на

N-(2-метилтиозтил)-4-метокси-3-нитробензами
д, получили

N-(2-метилтиозтил)-4-метокси-3-аминобензам
ид в форме бесцветных кристаллов,
температура точки плавления 76-77 °C.

Найдено, % : C 54,9; H 6,78; N 11,6; S 13,1.
Вычислено, % : C 54,97; H 6,71; N 11,65;
S 13,64.

Ссылочный пример 2.

Раствор 3-нитро-4-(метилтио)бензойной
кислоты (2,5 г) в тионилхлориде (30 мл)
нагревают с рефлексом 5 ч. Избыток
тионилхлорида удаляют при пониженном
давлении. Остаток

3-нитро-4-(метилтио)бензоил хлорида в
дихлорметане (25 мл) добавляют в течение
10 мин в перемешиваемый раствор
2-метоксиэтиламина (1,95 г) в дихлорметане
(25 мл). Смесь перемешивают в течение 1
часа, а затем ее выдерживают в течение
ночи. В результате концентрации под
вакуумом получают оранжевое твердое
вещество, которое кристаллизуют из смеси
этанол (40 мл) и воды (25 мл), чтобы
получить

N-(2-метоксиэтил)-4-метилтио-нитробензамид
(2,0 г) в форме желтого твердого вещества;
температура плавления 117-118 °C.

Найдено, % : C 48,8; H 5,29; N 10,30; S
11,9.

Вычислено, % : C 48,88; H 5,22; N 10,36;
S 11,86.

При помощи аналогичного процесса, но
заменяя 2-метоксиэтиламин на бутиламин
получают

N-бутил-4-метилтио-3-нитробензамид в
форме гранулированного желтого твердого
вещества; температура плавления 125-127 °C.

Найдено, % : C 53,4; H 6,0; N 10,4; S 12,0.

Вычислено, % : C 53,73; H 5,97; N 10,45;
S 11,94.

При помощи аналогичного процесса, но
заменяя 2-метоксиэтиламин на один
эквивалент 2-метилтиозтиламин плюс 1,1
эквивалента триэтиламина, получают
N-(2-метилтиозтил)-4-метилтио-3-нитробенза
мид в форме желтых игл после
кристаллизации из водного пропан-2-ола;
температура плавления 143-145 °C.

Найдено, % : C 45,9; H 4,89; N 9,80; S 22,5.

Вычислено, % : C 46,15; H 4,90; N 9,80; S
22,37.

При помощи аналогичной процедуры, но
заменяя 2-метоксиэтиламин одним
эквивалентом 2-метилтиозтиламина плюс 1,2
эквивалента триэтиламина и путем замены
4-метилтио-3-нитробензойной кислоты на
4-метокси-3-нитробензойную кислоту,
получаем N-(2-метилтиозтил)-4-метокси-
3-нитробензамид в форме коричневого
порошка после кристаллизации из водного
этанол, а затем из толуола; температура

плавления 81-83 °C.

Найдено, % : C 48,8; H 5,1; N 10,2; S 11,7.

Вычислено, % : C 48,87; H 5,22; N 10,35;
S 11,86.

Ссылочный пример 3.

Раствор

метил-4-метилтио-3-нитробензоата (11,7 г) и
нитрата окиси натрия (4,1 г) в этаноле (234
мл) и воде (117 мл) нагревают с рефлексом 2
ч, а затем концентрируют под вакуумом до
примерно 70 мл. Добавляют воду (250 мл) и
смесь нагревают, чтобы получить раствор,
который подкисляют уксусной кислотой (30
мл). Смесь перемешивают при охлаждении, а
полученное в результате твердое вещество
промывают водой и получают
4-метилтио-3-нитробензойную кислоту (10,3
г); температура плавления 240-247 °C.

Найдено, % : C 45,2; H 3,22; N 6,48; S 14,1.

Вычислено, % : C 45,07; H 3,29; N 6,57; S
15,02.

Ссылочный пример 4.

Метил-4-фтор-3-нитробензоат (13,6 г)
добавляют в течение 10 минут в
перемешиваемый раствор тиометилата
натрия (4,8 г) в
1,3-диметил-2-имидазолидиноне (100 мл).
Темно-коричневый раствор перемешивают в
течение 2 ч, а затем нагревают на паровой
ванне 2,5 ч. После охлаждения раствор
сливают в воду (1,0 литр) и экстрагируют
диэтиловым простым эфиром (300 мл, а затем
2x200 мл). Эфирный раствор промывают
водой (2x250 мл), сушат над сульфатом
магния, а затем концентрируют под вакуумом,
чтобы получить оранжевый шлам. После
кристаллизации из метанола получают
метил-4-метилтио-3-нитробензоат (3,45 г);
температура плавления 118-120 °C.

Найдено, % : C 47,8; H 3,9; N 6,2; S 13,7.

Вычислено, % : C 47,58; H 3,96; N 6,17; S
14,1.

Ссылочный пример 4A.

Метил-4-метилтио-3-нитробензоат
получают при помощи аналогичной
процедуры (что и в ссылочном примере 4), но
используя метил-4-хлор-3-нитробензоат
вместо метил-4-фтор-3-нитробензоата и
используя ацетон вместо
1,3-диметил-2-имидазолидинона и без
нагревания.

Ссылочный пример 5.

Раствор 4-(децилтио)бромбензона (32,9 г)
в сухом тетрагидрофуране (100 мл)
добавляют в течение примерно 30 минут в
перемешиваемую с рефлюксом суспензию
магневых стружек (2,64 г) и одного
кристалла иода в сухом тетрагидрофуране
(100 мл). Затем смесь перемешивают с
рефлюксом 2 ч, после чего ее охлаждают до
-70 °C. Через перемешиваемый раствор при
температуре -70 °C в течение примерно 2 ч
пропускают двуокись углерода. Раствор
нагревают до комнатной температуры и затем
сливают в смесь льда и воды (1,25 л).
Добавляют хлористоводородную кислоту,
чтобы обеспечить pH 1, осадок промывают
водой, сушат, а затем кристаллизуют из
циклогексана, чтобы получить
4-(децилтио)бензойную кислоту (20,29 г) в
форме белых кристаллов; температура
плавления 108-109 °C.

Найдено, % : C 69,2; H 8,9; S 11,1.

Вычислено, % : C 69,34; H 8,9; S 10,88.

Ссылочный пример 6.

4-Бромтиофенол (100 г) по каплям добавляют в раствор метилата натрия, полученного из натрия (13,4 г) и сухого метанола (400 мл). Раствор перемешивают 1 ч, а затем добавляют смесь 1-бромдекана (128,6 г) и сухого метанола (150 мл) в течение 10 мин. Маслянистую суспензию нагревают с рефлюксом в течение 4 ч, а затем концентрируют при помощи отгонки примерно 300 мл растворителя. Добавляют воду (750 мл) и смесь энергично перемешивают при охлаждении. Твердый продукт охлаждают, промывают водой, а затем кристаллизуют из этанола, чтобы получить 4-(децилтио)бромбензол (159,5 г); температура плавления 37-39 °С.

Найдено, % : С 58,0; Н 7,7; Br 24,5; S 9,7.

Вычислено, % : С 58,36; Н 7,60; Br 24,31; S 9,73.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, обладают свойством ингибирования ацил кофермента-А: холестерин-О-ацил тренофферазы (ACAT; BC 2.3.1.26). Поэтому они представляют ценность в качестве противоатеросклеротических агентов и могут быть использованы при лечении атеросклероза, гиперлипемин, заболеваний, связанных с накоплением сложного эфира холестерина и атеросклеротических бляшек в имплантатах вен.

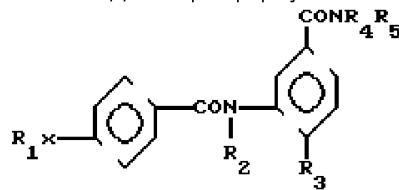
В опытах, осуществляемых ин витро, микросомы (полученные из печени крыс, которым давали корм, содержащий 0,5% в/в холестерина и 0,25% в/в холевой кислоты в течение 7 дней (инкубировали с радиомеченным олеил-CoA в присутствии соединения, являющегося предметом настоящего изобретения, в концентрации 1 г/мл. Степень ингибирования ACAT приведена в таблице 1.

При испытаниях ин виве, используя крыс, которым давали корм, упомянутый выше, с последующим добавлением 0,03% в/в испытываемого соединения, являющегося предметом настоящего изобретения, ингибировали увеличение концентраций холестерина в плазме, измеряемых спустя 3 дня, относительно контрольных животных, которых кормили пищей с добавлением холестерина, без лекарственного препарата, как это видно из табл. 1. В табл. 2 представлены фармакологические данные, сравнивающие заявленные соединения с известными соединениями.

Как можно видеть, предлагаемые соединения обладают более высокими свойствами, чем известные соединения, которые были испытаны. Кроме того, соединение 1 не токсично. (56) Патент США N 4716175, кл. А 61 К 31/44, 1987.

Формула изобретения:

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗАНИЛИДА общей формулы



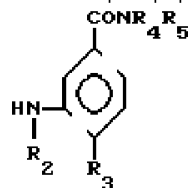
где R₁ - C₄ - C₁₈-алкил с линейной или разветвленной группой, который может иметь двойную связь;

R₂ - водород, метил, этил;

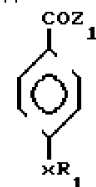
R₃ - галоген, C₁ - C₅-алкил с линейной или разветвленной цепью, N(CN₃)₂, OY или SY, где Y - C₁ - C₄-алкил с линейной или разветвленной цепью,

R₄ и R₅ - каждый независимо водород, C₁ - C₆ = алкил с линейной или разветвленной цепью, группа (CH₂)_m Z, Z - OCN₃, S(O)_g CH₃, N(CH₃)₂, g = 0,1 или 2, m = 2,3,4, или Z - 5- или 6- членный гетероцикл, содержащий атом азота, кислорода или серы;

X - кислород или сера, отличающийся тем, что производные анилина общей формулы



где R₂ - R₅ имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где X и R₁ имеют указанные значения; Z₁ - галоген.

Таблица 1

Соединение	Ин витро	
	Ингибирование, %	Ингибирование, %
А	82	100
Б	94	92
В	98	91
Г	94	100
Д	83	
Е	87	
Ж	91	

Таблица 2

Соединение	С/наномали/*
В	200
С	86
Е	95
ЮС9	431
ЮС17	404

*С – концентрация в наномолях, обеспечивающая степень ингибирования АСАТ на 50%.