



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 188 819** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 C 255/32, 255/34, 255/37,**
62/10, 69/612, 49/175, C 07 D
213/57, A 61 K 31/12, 31/16,
31/19, 31/275, A 61 P 19/00, 31/00

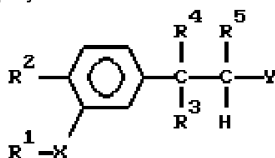
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99104523/04, 11.08.1997
(24) Дата начала действия патента: 11.08.1997
(30) Приоритет: 12.08.1996 US 08/695,599
(43) Дата публикации заявки: 20.01.2001
(46) Дата публикации: 10.09.2002
(56) Ссылки: RU 94021366 A1 10.08.1996. DE 4220983 A 05.01.1994. DE 3525623 A 22.01.1987. WO 9621435 A 18.07.1996.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 12.03.1999
(86) Заявка РСТ: US 97/14098 (11.08.1997)
(87) Публикация РСТ: WO 98/06692 (19.02.1998)
(98) Адрес для переписки: 193036, Санкт-Петербург, а/я 24, НЕВИНПАТ, А.В.Поликарпову

(71) Заявитель: СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)
(72) Изобретатель: МАЛЛЕР Джордж У. (US), ШАЙР Мэри (US)
(73) Патентообладатель: СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)
(74) Патентный поверенный: Поликарпов Александр Викторович

(54) НОВЫЕ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ СНИЖЕНИЯ УРОВНЕЙ ФДЭ, TNF α И NF κ B

(57) Изобретение относится к новым иммунотерапевтическим соединениям формулы



в которой X представляет собой -O- или -(C_nH_{2n})-, в котором n имеет значение 0, 1, 2 или 3; R¹ представляет собой алкил, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, или моноциклоалкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода; R² представляет собой водород, низший алкил или низший алкокси; R³ представляет собой (1) фенил или нафталин, незамещенный или замещенный одним или более чем одним заместителем, каждым независимо выбранным из нитро, галогено, amino, amino, замещенного алкилом, содержащим 1-5 атомов углерода, алкила, содержащего вплоть до 10 атомов углерода, циклоалкила, содержащего вплоть

до 10 атомов углерода, алкокси, содержащего вплоть до 10 атомов углерода, циклоалкокси, содержащего вплоть до 10 атомов углерода, фенила или метилendiокси; (2) пиридин; каждый из R⁴ и R⁵, взятый отдельно, представляет собой водород, или R⁴ и R⁵, взятые вместе, представляют собой углерод-углеродную связь; Y представляет собой -COZ, -C $\equiv$ N или низший алкил, содержащий от 1 до 5 атомов углерода; Z представляет собой -OH, NR⁶R⁶, -R⁷ или -OR⁷; R⁶ представляет собой водород или низший алкил; и R⁷ представляет собой алкил. Эти соединения являются ингибиторами фактора роста некроза опухоли α , ядерного фактора κ B и фосфодиэстеразы и могут быть использованы для борьбы с кахексией, эндотоксическим шоком, репликацией ретровирусов, астмой и воспалительными состояниями. Изобретение также относится к фармацевтической композиции на основе этих соединений и способу снижения уровней ФДЭ, TNF α и NF κ B. Технический результат - новые иммунотерапевтические соединения. 3 с. и 6

RU 2188819 C2

RU 2188819 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 188 819** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 C 255/32, 255/34,**
255/37, 62/10, 69/612, 49/175, C
07 D 213/57, A 61 K 31/12, 31/16,
31/19, 31/275, A 61 P 19/00, 31/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

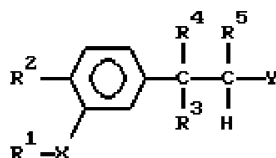
(21), (22) Application: 99104523/04, 11.08.1997
(24) Effective date for property rights: 11.08.1997
(30) Priority: 12.08.1996 US 08/695,599
(43) Application published: 20.01.2001
(46) Date of publication: 10.09.2002
(85) Commencement of national phase: 12.03.1999
(86) PCT application:
US 97/14098 (11.08.1997)
(87) PCT publication:
WO 98/06692 (19.02.1998)
(98) Mail address:
193036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, NEVINPAT,
A.V.Polikarpovu

(71) Applicant:
SELDZhIN KORPOREJShN (US)
(72) Inventor: MALLER Dzjordzh U. (US),
ShAJR Mehri (US)
(73) Proprietor:
SELDZhIN KORPOREJShN (US)
(74) Representative:
Polikarpov Aleksandr Viktorovich

(54) **NOVEL IMMUNOTHERAPEUTIC COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEREOF AND METHOD OF DECREASE OF LEVELS OF PHDE, TNF ALPHA AND NFKB**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to novel immunotherapeutic compounds of the formula: α where X means O- or where n has value



0, 1, 2 or 3; $-(C_nH_{2n})-$ means alkyl containing from 1 to 10 carbon atoms or monocycloalkyl containing up to 10 carbon atoms; R¹ means hydrogen atom, lower alkyl or lower alkoxy-group; R² means: (1) unsubstituted phenyl or naphthalene or phenyl or naphthalene substituted with one or more substitutes being each is taken independently among nitro-group, halogen atom, amino-group, amino-group substituted with alkyl containing 1-5 carbon atoms, alkyl containing up to 10 carbon atoms, cycloalkyl containing up to 10 carbon atoms,

alkoxy-group containing up to 10 carbon atoms, cycloalkoxy-group containing up to 10 carbon atoms, phenyl or methylenedioxy-group; (2) pyridine; each of R³ and R⁴ taken separately means hydrogen atom; or R⁵ and R⁴ taken in common mean a bond carbon-carbon; Y means COZ, R⁵ or lower alkyl containing from 1 to 5 carbon atoms; Z means OH, $-C\equiv N$ or NR^6R^6 , $-R^7$, $-OR^7$ means hydrogen atom or lower alkyl; and R⁶ means alkyl. These compounds are inhibitors of tumor necrosis R⁷-factor, nuclear factor kB and phosphodiesterase and can be used for control of cachexia, endotoxic shock, replication of retroviruses, asthma and inflammatory states. Invention relates to also a pharmaceutical composition based on these compounds and a method of decrease of levels of PHDE (phosphodiesterase), tumor necrosis α -factor (TNF α) and nuclear factor kB (NfKB). EFFECT: new immunotherapeutic compounds indicated above, valuable medicinal properties. 9 cl, 1 tbl

Предпосылки изобретения
Изобретение относится к способу снижения уровня цитокинов и их предшественников у млекопитающих и к соединениям и композициям, являющимся в этом отношении полезными. В частности, изобретение относится к классу соединений, которые опосредуют действие фосфодиэстераз (ФДЭ), особенно ФДЭ III и ФДЭ IV, и образование $TNF\alpha$ и $NF\kappa B$.

Фактор некроза опухоли альфа ($TNF\alpha$) представляет собой цитокин, который выделяется, главным образом, мононуклеарными фагоцитами в ответ на иммуностимуляторы. При введении $TNF\alpha$ животным или людям он может вызвать воспаление, лихорадку, сердечно-сосудистые эффекты, кровотечение, коагуляцию и реакции острой фазы, схожие с реакциями, наблюдаемыми во время острых инфекций и состояний шока.

Ядерный фактор κB ($NF\kappa B$) представляет собой плейотропный активатор транскрипции [Leonardo, et al., Cell 1989, 58, 227-29], который вовлечен в ряд заболеваний и воспалительных состояний. $NF\kappa B$, как полагают, регулирует уровни цитокинов, включая $TNF\alpha$, но не ограничиваясь им, и является активатором транскрипции ВИЧ [Dbaibo et al., J. Biol. Chem. 1993, 268, 17762-66; Duh et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86, 5974-78; Bachelier et al., Nature 1991, 350, 709-12; Boswas et al., J. Acquired Immune Deficiency Syndrome 1993, 6, 778-786; Suzuki et al., Biochem. And Biophys. Res. Comm. 1993, 193, 277-83; Suzuki et al., Biochem. And Biophys. Res. Comm. 1992, 189, 1709-15; Suzuki et al., Biochem. Mol. Bio. Int. 1993, 31(4), 693-700; Shakhov et al., 1990, 171, 35-47; and Staal et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9943-47]. Таким образом, ингибирование связывания $NF\kappa B$ может регулировать транскрипцию гена(ов) цитокинов и посредством этой модуляции и других механизмов может быть полезным при подавлении множества болезненных состояний. На уровни $TNF\alpha$ и $NF\kappa B$ влияет регуляторный механизм взаимной обратной связи.

Многие клеточные функции опосредованы уровнями 3'5'-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Такие клеточные функции могут способствовать воспалительным состояниям и заболеваниям, включающим в себя астму, воспаление и другие состояния [Lowe and Cheng, Drugs of the Future, 17(9), 799-807, 1992]. Было показано, что повышение цАМФ в лейкоцитах при воспалении ингибирует их активацию и последующее выделение медиаторов воспаления, включая $TNF\alpha$ и $NF\kappa B$. Повышенные уровни цАМФ также приводят к расслаблению гладкой мышцы дыхательных путей. Первичный клеточный механизм для инактивации цАМФ представляет собой расщепление цАМФ семейством изоферментов, называемых циклическими нуклеотидными фосфодиэстеразами (ФДЭ), семь из которых известны. Признано, например, что ингибирование ФДЭ типа IV особенно эффективно как при ингибировании выделения медиатора воспаления, так и при расслаблении гладкой мышцы дыхательных

путей. Таким образом, соединения, которые ингибируют ФДЭ IV, проявляют желательное ингибирование воспаления и релаксацию гладкой мышцы дыхательных путей с минимумом нежелательных побочных эффектов, таких как сердечно-сосудистые или противотромбоцитарные эффекты. Известно [L. J. Lombardo, Current Pharmaceutical design, 1, 255-268 (1995)], что ингибирование продукции $TNF\alpha$ является

следствием ингибирования ФДЭ IV.
Чрезмерная или нерегулируемая продукция $TNF\alpha$ вовлечена во множество болезненных состояний. Последние включают в себя эндотоксемию и/или синдром токсического шока [Tracey et al., Nature 330, 662-664 (1987) and Hinshaw et al., Circ. Shock 30, 279-292 (1990)]; кахексию [Dezube et al., Lancet, 335 (8690), 662 (1990)]; и респираторный дистресс-синдром у взрослых (РДСВ), при котором в легочных аспиратах пациентов, страдающих РДСВ, были обнаружены концентрации $TNF\alpha$ свыше 12000 пг/мл [Millar et al., Lancet 2 (8665), 712-714 (1989)]. Систематическое вливание рекомбинантного $TNF\alpha$ также приводило к изменениям, в типичных случаях обнаруживаемым при РДСВ [Ferrai-Baliviera et al. Arch. Surg. 124(12), 1400-1405 (1989)].

$TNF\alpha$ также, по-видимому, вовлечен в заболевания резорбции костей, включая артриты, при которых, как было установлено, будучи активированными, лейкоциты будут вызывать активность в отношении резорбции костей, а данные указывают на то, что $TNF\alpha$ способствует этой активности [Bertolini et al., Nature 319, 516-518 (1986) и Johnson et al., Endocrinology 124(3), 1424-1427 (1989)]. Было установлено, что $TNF\alpha$ стимулирует резорбцию костей и ингибирует формирование кости in vitro и in vivo посредством стимуляции образования остеобластов и активации в сочетании с ингибированием функции остеобласта. Хотя $TNF\alpha$ может быть вовлечен во многие заболевания резорбции костей, включая артриты, самой непреодолимой связью с заболеванием является связь между продуцированием $TNF\alpha$ тканями опухоли и хозяина и гиперкальциемией, ассоциированной со злокачественным развитием [Calci. Tissue Int. (US) 46 (Suppl.), S3-10 (1990)]. В реакции "трансплантат против хозяина" повышенные уровни сывороточного $TNF\alpha$ ассоциированы с основными осложнениями, сопровождающими острые аллогенные трансплантации костного мозга [Holler et al., Blood, 75(4), 1011-1016 (1990)].

Церебральная малярия является летальным гиперострым неврологическим синдромом, ассоциированным с высокими уровнями в крови $TNF\alpha$, и является наиболее серьезным осложнением, обнаруживаемым у пациентов, страдающих малярией. Уровни сывороточного $TNF\alpha$ коррелировали непосредственно с тяжестью заболевания и прогнозом у пациентов с острыми приступами малярии [Grau et al., N. Engl. J. Med. 320 (24), 1586-1591 (1989)].

Ангиогенез, индуцированный макрофагами, как известно, опосредован $TNF\alpha$. Лейбович и др. показали [Nature, 329, 630-632 (1987)], что $TNF\alpha$ индуцирует in

vivo формирование капиллярных кровеносных сосудов роговицы крысы и развитие хориоаллантоидных мембран цыпленка при очень низких дозах, и предполагают, что $TNF\alpha$ является кандидатом для индуцирования ангиогенеза при воспалении, заживлении ран и росте опухоли. Продукция $TNF\alpha$ также ассоциирована с раковыми состояниями, в частности индуцировала опухоли [Ching et al., Brit. J. Cancer, (1955) 72, 339-343, и Koch, Progress in Medicinal Chemistry, 22, 166-242 (1985)].

$TNF\alpha$ также, по-видимому, играет роль в области хронических легочных воспалительных заболеваний. Отложение частиц кремнезема приводит к силикозу, заболеванию прогрессирующей респираторной недостаточности, вызванной фиброзной реакцией. Антитела к $TNF\alpha$ полностью блокировали у мышей легочный фиброз, вызванный кремнеземом [Pignet et al., Nature, 344:245-247 (1990)]. Высокие уровни продукции $TNF\alpha$ (в сывороточных и изолированных макрофагах) были продемонстрированы на животных моделях фиброза, вызванного кремнеземом и асбестом [Bissonnette et al., inflammation 13(3), 329-339 (1989)]. Также было обнаружено, что альвеолярные макрофаги пациентов, страдающих легочным саркоидозом, спонтанно выделяют огромные количества $TNF\alpha$ по сравнению с макрофагами нормальных доноров [Baughman et al., J. Lab. Clin. Med. 115(1), 36-42 (1990)].

$TNF\alpha$ также вовлечен в воспалительный ответ, который сопровождает реперфузию, называемый реперфузным повреждением, и является основной причиной тканевого повреждения после прекращения кровотока [Vedder et al., PNAS 87, 2643-2646 (1990)]. $TNF\alpha$ также изменяет свойства эндотелиальных клеток и обладает различными прокоагулянтными активностями, такими как продуцирование увеличения прокоагулянтной активности тканевого фактора и супрессия биохимического пути антикоагулянтного белка C, а также регулирование по нисходящей экспрессии тромбомодулина [Sherry et al., J. Cell Biol. 107, 1269-1277 (1988)]. $TNF\alpha$ обладает провоспалительными действиями, которые вместе с его ранней продукцией (в течение начальной стадии воспалительного явления) делают его вероятным медиатором тканевого повреждения, при некоторых важных расстройствах, включающих в себя инфаркт миокарда, удар и циркуляторный шок, но не ограничивающихся ими. Особую важность может представлять индуцируемая $TNF\alpha$ экспрессия адгезионных молекул, таких как фактор межклеточной адгезии (ФМА) или фактор адгезии эндотелиальных лейкоцитов (ФАЭЛ), на эндотелиальные клетки [Munro et al., Am.J.Path. 135(1), 121-132 (1989)].

Блокировка $TNF\alpha$ с помощью моноклональных анти- $TNF\alpha$ антител, как было показано, полезна при ревматоидном артрите [Elliot et al., Int. J. Pharmac. 1995 17(2), 141-145]. Высокие уровни $TNF\alpha$ ассоциированы с болезнью Крона [von Dullemen et al., Gastroenterology, 1995 109(1), 129-135], и клиническая польза была достигнута при обработке антителами к

$TNF\alpha$, таким образом, подтверждая важность $TNF\alpha$ при этом заболевании.

Более того, известно, что $TNF\alpha$ является мощным активатором репликации ретровирусов, в том числе активации ВИЧ-1. [Duh et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 86, 5974-5978 (1989); Poll et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 87, 782-785 (1990); Monto et al., Blood 79, 2670 (1990); Clouse et al., J. Immunol. 142, 431-438 (1989); Poll et al., AIDS Res. Hum. Retrovirus, 191-197 (1992)]. СПИД является результатом заражения Т-лимфоцитов вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Было идентифицировано по меньшей мере три типа или штамма ВИЧ, т. е. ВИЧ-1, ВИЧ-2 и ВИЧ-3. Как следствие ВИЧ инфекции иммунитет, опосредованный Т-клетками, ослабляется, и зараженные индивидуумы проявляют тяжелые условно-патогенные инфекции и/или необычные новообразования. Проникновение ВИЧ в Т-лимфоцит требует активации Т-лимфоцита. Другие вирусы, такие как ВИЧ-1 и ВИЧ-2, заражают Т-лимфоциты после активации Т-клетки, и такая экспрессия белка вируса и/или репликация опосредуется или поддерживается такой активацией Т-клетки. Как только ВИЧ заражает активированный Т-лимфоцит, Т-лимфоцит должен оставаться в активированном состоянии для того, чтобы дать возможность экспрессии генов ВИЧ и/или репликации ВИЧ. Цитокины, особенно $TNF\alpha$, вовлечены в экспрессию белка ВИЧ, опосредованную активированными Т-клетками, и/или репликацию вируса, принимая участие в поддержании активации Т-лимфоцита. Следовательно, вмешательство в активность цитокинов, такое как путем предотвращения или ингибирования продукции цитокинов, особенно $TNF\alpha$, у ВИЧ инфицированного индивидуума содействует ограничению поддержания активации Т-лимфоцита, вызванной ВИЧ инфекцией.

Моноциты, макрофаги и родственные клетки, такие как купферовские и глиальные клетки, также вовлечены в поддержание ВИЧ инфекции. Эти клетки, подобно Т-клеткам, являются мишенями для вирусной репликации, и уровень вирусной репликации зависит от состояния активации клеток [Rosenberg et al., The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology, 57 (1989)]. Цитокины, такие как $TNF\alpha$, как было показано, активируют репликацию ВИЧ в моноцитах и/или макрофагах [Poli et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 87, 782-784 (1990)], следовательно, предотвращение или ингибирование продукции или активности цитокинов содействует ограничению развития ВИЧ, как изложено выше для Т-клеток. В результате дополнительных исследований $TNF\alpha$ был идентифицирован как общий фактор в активации ВИЧ in vitro и был предложен четкий механизм действия через ядерный регуляторный белок, найденный в цитоплазме клеток [Osborn, et al., PNAS 86, 2336-2368 (1989)]. Это доказательство предполагает, что сокращение синтеза $TNF\alpha$ может оказывать противовирусное действие при ВИЧ инфекциях посредством сокращения транскрипции и, следовательно, продукции вируса.

Репликация вируса СПИДа латентного

ВИЧ в Т-клетке и линиях макрофагов может быть индуцирована $TNF\alpha$ [Folks et al., PNAS 86, 2365-2368 (1989)]. Молекулярный механизм активности, индуцируемой вирусом, предложен исходя из способности $TNF\alpha$ активировать ген регулирующий белок ($NF\kappa B$), обнаруженный в цитоплазме клеток, которая способствует репликации ВИЧ посредством связывания с регуляторной генетической последовательностью вируса (LTR) [Osborn et al. PNAS 86, 2336-2340 (1989)]. О $TNF\alpha$ при кахексии, связанной с СПИДом, строят предположения, исходя из повышенного уровня сывороточного $TNF\alpha$ и высоких уровней спонтанной продукции $TNF\alpha$ в периферических моноцитах крови пациентов [Wright et al., J.Immunol. 141 (1), 99-104(1998)].

$TNF\alpha$ вовлечен в другие вирусные инфекции, такие как вирус цитомегалии (ВЦМ), вирус гриппа, аденовирус и семейство вирусов герпеса по причинам, подобным тем, которые были указаны.

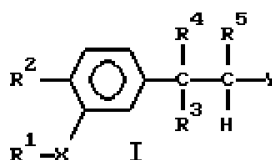
Признано, что подавление эффектов $TNF\alpha$ может быть полезно в ряде состояний, и в прошлом для этой цели использовали стероиды, такие как дексаметазон и преднизолон, а также поликлональные и моноклональные антитела [Beutler et al., Science 234, 470-474 (1985); WO 92/11383]. Состояния, при которых желательна ингибирование $TNF\alpha$, включают в себя септический шок, сепсис, эндотоксический шок, гемодинамический шок и септический синдром, постишемическое реперфузное повреждение, малярию, микобактериальную инфекцию, менингит, псориаз, застойную сердечную недостаточность, фиброзное заболевание, кахексию, отторжение трансплантата, рак, аутоиммунное заболевание, условно-патогенные инфекции при СПИДе, ревматоидный артрит, ревматоидный спондилит, остеоартрит и другие артритные состояния, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, множественный склероз, системную красную волчанку, узловатую эритему при лепре, радиационное поражение, астму, гипероксическое альвеолярное повреждение.

Подавление действия $NF\kappa B$ в ядре может быть полезным при лечении ряда заболеваний, включая ревматоидный артрит, ревматоидный спондилит, остеоартрит, другие артритные состояния, септический шок, сепсис, эндотоксический шок, реакция "трансплантат против хозяина", истощение, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, множественный склероз, системную красную волчанку, узловатую эритему при лепре, ВИЧ, СПИД, и условно-патогенные инфекции при СПИДе, но не ограничиваясь ими.

Данные по биологической активности приведены в таблице.

Подробное описание

Соединения по настоящему изобретению воздействуют на уровни фосфодиэстераз, $TNF\alpha$ и $NF\kappa B$, и способ включает в себя регуляцию уровней фосфодиэстераз, $TNF\alpha$ и $NF\kappa B$ посредством введения соединений формулы:



в которой а) X представляет собой -O- или -(C_nH_{2n})-, в котором n имеет значение 0, 1, 2 или 3, и R¹ представляет собой алкил, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, моноциклоалкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, полициклоалкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, или бензоциклический алкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, или

б) X представляет собой -CH=, и R¹ представляет собой алкилиден, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, моноциклоалкилиден, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, или бициклоалкилиден, содержащий вплоть до 10 атомов углерода;

R² представляет собой водород, нитро, циано, трифторметил, карбэтокси, карбометокси, карбопропокси, ацетил, карбамоил, ацетокси, карбокси, гидроксид, амино, низший алкил, низший алкилиденметил, низший алкокси или галогено;

R³ представляет собой (1) фенил, незамещенный или замещенный одним или более чем одним заместителем, каждым независимо выбранным из нитро, циано, галогено, трифторметила, карбэтокси, карбометокси, карбопропокси, ацетила, карбамоила, карбамоила, замещенного алкилом, содержащим от 1 до 3 атомов углерода, ацетокси, карбокси, гидроксид, амино, амино, замещенной алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода, алкила, содержащего вплоть до 10 атомов углерода, циклоалкила, содержащего вплоть до 10 атомов углерода, алкокси, содержащего вплоть до 10 атомов углерода, циклоалкокси, содержащего вплоть до 10 атомов углерода, алкилиденметила, содержащего вплоть до 10 атомов углерода, циклоалкилиденметила, содержащего вплоть до 10 атомов углерода, фенила или метилendiокси; (2) пиридин, замещенный пиридин, пирролидин, имидазол, нафталин или тиофен; (3) циклоалкил, содержащий 4-10 атомов углерода, незамещенный или замещенный одним или более чем одним заместителем, каждым независимо выбранным из группы, состоящей из нитро, циано, галогено, трифторметила, карбэтокси, карбометокси, карбопропокси, ацетила, карбамоила, ацетокси, карбокси, гидроксид, амино, замещенной амино, алкила, содержащего от 1 до 10 атомов углерода, алкокси, содержащего от 1 до 10 атомов углерода, фенила;

каждый из R⁴ и R⁵, взятый отдельно, представляет собой водород, или R⁴ и R⁵, взятые вместе, представляют собой углерод-углеродную связь;

Y представляет собой -COZ, -C≡N или низший алкил, содержащий от 1 до 5 атомов углерода;

Z представляет собой -OH, NR⁶R⁶, -R⁷ или -OR⁷;

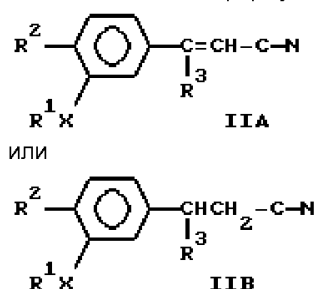
R⁶ представляет собой водород или низший алкил; и

R⁷ представляет собой алкил или бензил.

Одной предпочтительной группой соединений являются соединения формулы I, в которой R¹ представляет собой алкил, моноциклоалкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, полициклоалкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, или бензоциклический алкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода; X представляет собой -(CH₂)_n- или -O-, где n = 0, 1, 2 или 3; R² представляет собой водород, нитро, циано, трифторметил, карбэтокси, карбометокси, карбопропокси, ацетил, карбамоил, ацетокси, карбокси, гидроксид, амино, низший алкил, низший алкокси, галогено; и R⁴, R⁵, Y, Z, R⁶ и R⁷ являются такими, как здесь определено.

Второй предпочтительной группой соединений являются соединения формулы I, в которой R³ представляет собой (1) фенил или нафталин, незамещенный или замещенный одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из нитро, циано, галогено, трифторметила, карбэтокси, карбометокси, карбопропокси, ацетила, карбамоила или карбамоила, замещенного алкилом, содержащим от 1 до 3 атомов углерода, ацетокси, карбокси, гидроксид, амино, замещенной амино, алкила, содержащего от 1 до 5 атомов углерода, алкила или циклоалкила, содержащего от 1 до 10 атомов углерода, алкокси или циклоалкокси, содержащего от 1 до 10 атомов углерода; или (2) циклоалкил, содержащий от 4 до 10 атомов углерода, незамещенный или замещенный одним или более чем одним заместителем, каждым независимо выбранным из группы, состоящей из нитро, циано, галогено, трифторметила, карбэтокси, карбометокси, карбопропокси, ацетила, карбамоила, ацетокси, карбокси, гидроксид, амино, замещенной амино, алкила, содержащего от 1 до 10 атомов углерода, алкокси, содержащего от 1 до 10 атомов углерода, или фенила.

Особенно предпочтительными нитрилами являются соединения формулы:



где а) X представляет собой -O- или -(C_nH_{2n})-, в котором n имеет значение 0, 1, 2 или 3, и R¹ представляет собой алкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, моноциклоалкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, или бензоциклический алкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, или

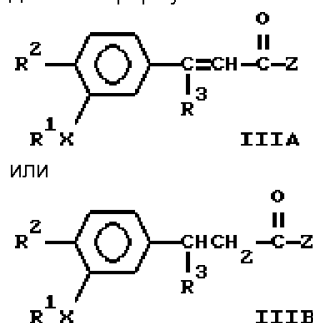
б) X представляет собой -CH=, и R¹ представляет собой алкилиден, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, или моноциклоалкилиден, содержащий вплоть до 10 атомов углерода;

R² представляет собой водород, нитро, циано, трифторметил, карбэтокси, карбометокси, карбопропокси, ацетил,

карбамоил, ацетокси, карбокси, гидроксид, амино, низший алкил, низший алкокси или галогено; и

R³ представляет собой (1) фенил или нафтил, незамещенный или замещенный одним или более чем одним заместителем, каждым независимо выбранным из нитро, циано, галогено, трифторметила, карбэтокси, карбометокси, карбопропокси, ацетила, карбамоила или карбамоила, замещенного алкилом, содержащим от 1 до 3 атомов углерода, ацетокси, карбокси, гидроксид, амино, замещенной алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода, алкокси или циклоалкокси, содержащего от 1 до 10 атомов углерода; или (2) циклоалкил, содержащий от 4 до 10 атомов углерода, незамещенный или замещенный одним или более чем одним заместителем, каждым независимо выбранным из группы, состоящей из нитро, циано, галогено, трифторметила, карбэтокси, карбометокси, карбопропокси, ацетила, карбамоила, ацетокси, карбокси, гидроксид, амино, замещенной амино, алкила, содержащего от 1 до 10 атомов углерода, алкокси, содержащего от 1 до 10 атомов углерода, или фенила.

Особенно предпочтительными производными алкановой кислоты являются соединения формулы:



где а) X представляет собой -O- или -(C_nH_{2n})-, в котором n имеет значение 0, 1, 2 или 3, и R¹ представляет собой алкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, моноциклоалкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, полициклоалкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, или бензоциклический алкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, или

б) X представляет собой -CH=, и R¹ представляет собой алкилиден, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, или моноциклоалкилиден, содержащий вплоть до 10 атомов углерода;

R² представляет собой водород, нитро, циано, трифторметил, карбэтокси, карбометокси, карбопропокси, ацетил, карбамоил, ацетокси, карбокси, гидроксид, амино, низший алкил, низший алкокси или галогено;

R³ представляет собой (1) фенил или нафтил, незамещенный или замещенный одним или более чем одним заместителем, каждым независимо выбранным из нитро, циано, галогено, трифторметила, карбэтокси, карбометокси, карбопропокси, ацетила, карбамоила или карбамоила, замещенного алкилом, содержащим от 1 до 3 атомов углерода, ацетокси, карбокси, гидроксид, амино, замещенной алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода, алкила или циклоалкила, содержащего от 1

до 10 атомов углерода, алкокси или циклоалкокси, содержащего от 1 до 10 атомов углерода; или (2) циклоалкил, содержащий от 4 до 10 атомов углерода, незамещенный или замещенный одним или более чем одним заместителем, каждым независимо выбранным из группы, состоящей из нитро, циано, галогено, трифторметила, карбэтокси, карбометокси, карбопропокси, ацетила, карбамоила, ацетокси, карбокси, гидроксид, амина, замещенной амина, алкила, содержащего от 1 до 10 атомов углерода, алкокси, содержащего от 1 до 10 атомов углерода, или фенила; и

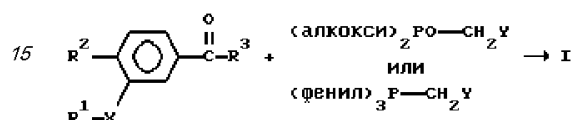
Z представляет собой -OH, -MR⁶R⁷, R⁷ или -OR⁷, в которых R⁶ представляет собой водород или низший алкил и R⁷ представляет собой алкил или бензил.

Термин "алкил", как он здесь использован, обозначает одновалентную насыщенную разветвленную или нормальную углеводородную цепь. Если не оговорено особо, такие цепи могут содержать от 1 до 18 атомов углерода. Представителями таких алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, гексил, изогексил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил, додецил, тридецил, тетрадецил, пентадецил, гексадецил, гептадецил, октадецил и т.п. Когда алкильная группа определена термином "низшая", она будет содержать от 1 до 6 атомов углерода. То же самое содержание углерода применяется к родительскому термину "алкан" и к производным терминам, таким как "алкокси".

Термин "циклоалкил", как он здесь использован, обозначает одновалентную насыщенную циклическую углеводородную цепь. Если не оговорено особо, такие цепи могут содержать вплоть до 18 атомов углерода. Моноциклический алкил относится к группам, имеющим единственную кольцевую группу. Полициклоалкил обозначает углеводородные системы, содержащие две или более чем две кольцевые системы с двумя или более чем двумя кольцевыми атомами углерода в целом. Бензоциклоалкил означает моноциклоалкильную группу, конденсированную с бензогруппой. Представителями моноциклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил, циклотридецил, циклотетрадецил, циклопентадецил, циклогексадецил, циклогептадецил и циклооктадецил. Представитель полициклоалкила включает в себя бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.2.1]октил и бицикло[2.2.2]октил. Типичными представителями бензоциклоалкила являются тетрагидронафтил, инданил, и 1,2-бензоциклогептан.

Соединения могут быть получены с использованием способов, которые общеизвестны для получения диарилалкенов. Например, соответствующим образом замещенный бис(арил)кетон может быть обработан диалкилцианометилфосфонатом, с получением соответствующего бисарилакрилонитрила. Он может быть

гидролизован до соответствующей карбоновой кислоты, сложных эфиров и амидов способами по сути известным. Альтернативно замещенный бис(арил)кетон может быть обработан фосфоноацетатом, двузамещенным алкилом или двузамещенным карбамоилметилфосфонатом и гексаметилдисилазидом лития с образованием непосредственно сложного эфира или амида соответственно. Замещенный бис(арил)кетон альтернативно может быть обработан соответствующим трифенилфосфитом.



Бис(арил)кетоны также получают способами, по сути известными, такими, как например ацилирование по Фриделю-Крафтсу хлорангидридами кислот в присутствии кислоты Льюиса.

Типичные представители этих соединений включают в себя

3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)акрилонитрил,
3,3-бис-(3-этокси-4-метоксифенил)акрилонитрил,
метилэфир
3,3-бис-(3-этокси-4-метоксифенил)пропеновой кислоты,
метилэфир
3-(3-этокси-4-метоксифенил)-3-фенилпропеновой кислоты,
3-(3-пропокси-4-метоксифенил)-3-фенилакрилонитрил,
3-(3-этокси-4-метоксифенил)-3-фенилакрилонитрил,
3,3-бис-(3-циклопентоксид-4-метоксифенил)акрилонитрил,
метилэфир
3-(3-циклопентоксид-4-метоксифенил)-3-фенилпропеновой кислоты,
3-(3-циклопентоксид-4-метоксифенил)-3-фенилакрилонитрил,
3-(3-циклопентоксид-4-метоксифенил)-3-фенилпропан,
1-(3-циклопентоксид-4-метоксифенил)-3-фенилпропан,
3-(3-циклопентоксид-4-метоксифенил)-3-фенилпропаннитрил,
метилэфир
3-(3-циклопентоксид-4-метоксифенил)-3-фенилпропановой кислоты,
3-(3-этокси-4-метоксифенил)-3-фенилпропаннитрил,
метилэфир
3-(3-этокси-4-метоксифенил)-3-фенилпропановой кислоты,
3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)пропаннитрил,
3,3-бис-(3-этокси-4-метоксифенил)пропаннитрил,
3-(3,4-диметоксифенил)-3-фенилакрилонитрил,
3-(3-этокси-4-метоксифенил)-3-нафтилпропаннитрил,
3-(3,4-диметоксифенил)-3-фенилпропаннитрил и
3-(3,4-диметоксифенил)-3-(3-этокси-4-метоксифенил)пропаннитрил.
Еще одна группа предпочтительных соединений включает в себя

4,4-бис-(3,4-диметоксифенил)-бут-3-ен-2-он;
 4-(3,4-диметоксифенил)-4-(3-этокси-4-метоксифенил)бут-3-ен-2-он;
 4-(3,4-диметоксифенил)-4-фенилбут-3-ен-2-он;
 4-(3,4-диметоксифенил)-4-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)бут-3-ен-2-он;
 4-(3,4-диметоксифенил)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)бут-3-ен-2-он;
 4-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-(4-пиридил)бут-3-ен-2-он;
 4-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-(4-пиридил)бутан-2-он;
 4-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-4-(4-пиридил)бут-3-ен-2-он;
 4-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-4-(4-пиридил)бутан-2-он;
 метиловый эфир
 3-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-3-(4-пиридил)проп-2-еновой кислоты;
 метиловый эфир
 3-(3-этокси-4-метоксифенил)-3-(4-пиридил)проп-2-еновой кислоты;
 метиловый эфир
 3-(3-этокси-4-метоксифенил)-3-(4-пиридил)пропановой кислоты;
 4-(3-этокси-4-метоксифенил)-4-(2-фурил)бут-3-ен-2-он;
 3-(3-этокси-4-метоксифенил)-3-(2-фурил)проп-2-еннитрил;
 3-(3-этокси-4-метоксифенил)-3-(4-пиридил)проп-2-еннитрил;
 3-(3-этокси-4-метоксифенил)-3-(4-пиридил)пропаннитрил;
 3-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-3-(4-пиридил)проп-2-еннитрил;
 3-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-3-(4-пиридил)пропаннитрил;
 4-(3,4-диметоксифенил)-4-(4-метокси-3-проп-1-енилфенил)бут-3-ен-2-он;
 4-(3,4-диметоксифенил)-4-(4-метокси-3-проп-1-енилфенил)бут-3-ен-2-он;
 4,4-бис-(3,4-диметоксифенил)бутан-2-он;
 4-(3,4-диметоксифенил)-4-(3-этокси-4-метоксифенил)бутан-2-он;
 4-(3,4-диметоксифенил)-4-(3-(циклопентилidenметил)-4-метоксифенил)бутан-2-он;
 4-(3,4-диметоксифенил)-4-(4-метокси-3-проп-1-енилфенил)бутан-2-он;
 4,4-бис-(3-этокси-4-метоксифенил)бут-3-ен-2-он;
 3-(3,4-диметоксифенил)-3-(3-(циклопентилidenметил)-4-метоксифенил)проп-2-еннитрил;
 3-(3-(циклопентилidenметил)-4-метоксифенил)-3-фенил-проп-2-еннитрил;
 1-(3,4-диметоксифенил)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)пентан-3-он;
 1-(3,4-диметоксифенил)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)пент-1-ен-3-он;
 1,1-бис-(3,4-диметоксифенил)пентан-3-он;
 3-(3,4-диметоксифенил)-3-(3-(циклопентилidenметил)-4-метоксифенил)проп-2-еннитрил;
 3-(3-(циклопентилidenметил)-4-метоксифенил)-3-фенил-пропаннитрил;
 3,3-бис-(3-(циклопентилidenметил)-4-метоксифенил)пропаннитрил;
 3,3-бис-(3-(циклопентилidenметил)-4-метоксифенил)проп-2-еннитрил;
 3-(3,4-диметоксифенил)-3-(3-(циклопентилidenметил)-4-метоксифенил)проп-2-енамид;
 3-(3-(циклопентилidenметил)-4-метоксифенил)-3-фенилпропанамид;
 3,3-бис-(3-(циклопентилidenметил)-4-метоксифенил)пропанамид;

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

3,3-бис-(3-(циклопентилidenметил)-4-метоксифенил)проп-2-енамид;
 3-(3,4-диметоксифенил)-3-(3-этокси-4-метоксифенил)-проп-2-енамид;
 3,3-бис-(3-этокси-4-метоксифенил)проп-2-енамид;
 3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)проп-2-енамид;
 3,3-бис-(3-этокси-4-метоксифенил)пропанамид;
 3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)пропанамид;
 4-(3,4-диметоксифенил)-4-(4-метокси-3-экзо-норборниллоксифенил)бут-3-ен-2-он;
 3-(3,4-диметоксифенил)-3-(4-метокси-3-экзо-норборниллоксифенил)проп-2-еннитрил;
 3-(3,4-диметоксифенил)-3-(3,4-метилendioксифенил)проп-2-еннитрил;
 3-(4-аминофенил)-3-(3,4-диметоксифенил)проп-2-еннитрил; и
 3-(4-аминофенил)-3-(3-этокси-4-диметоксифенил)проп-2-еннитрил.

Эти соединения могут обладать одним или более чем одним центром хиральности и таким образом могут существовать в виде оптических изомеров. Как рацематы этих изомеров, так и индивидуальные изомеры сами по себе, а также диастереоизомеры, когда имеется два или более чем два хиральных центра, включены в объем настоящего изобретения. Рацематы могут быть использованы как таковые или могут быть разделены на их индивидуальные изомеры механически, например хроматографией, с использованием хирального абсорбента. Альтернативно индивидуальные изомеры могут быть получены в хиральной форме или выделены химически из смеси путем образования солей с хиральной кислотой, такой как индивидуальный энантиомер 10-камфорсульфоновой кислоты, камфорной кислоты, альфа-бромокамфорной кислоты, метоксиуксусной кислоты, винной кислоты, диацетилвинной кислоты, яблочной кислоты, пирролидон-5-карбоновой кислоты и т.п., с последующим выделением одного или обоих разделенных оснований, возможно повторяя процесс так, чтобы получить один из двух или оба изомера, по существу свободных от другого, т.е. в форме, обладающей оптической чистотой более 95%. Кроме того, соединения, в которых R⁴ и R⁵, взятые вместе, представляют собой углерод-углеродную связь, могут существовать как цис (Z) и транс (E) изомеры.

Соединения могут быть использованы под надзором квалифицированных специалистов для ингибирования нежелательных эффектов TNF α , NF κ B и фосфодиэстеразы. Соединения можно вводить перорально, ректально или парентерально, сами по себе или в комбинации с другими терапевтическими агентами, в том числе антибиотиками, стероидами и др., млекопитающим, нуждающимся в лечении.

Пероральные лекарственные формы включают в себя таблетки, капсулы, драже и прессованные фармацевтические формы аналогичной формы. Изотонические солевые растворы, содержащие 20-100 мг/мл могут быть использованы для парентерального введения, которое включает в себя внутримышечный, внутривенный, внутриаортальный и внутримозговой пути введения. Ректальное введение может быть

осуществлено посредством использования суппозитория, приготовленных из традиционных носителей, таких как масло какао.

Схемы приема лекарственного средства должны быть титрованы для отдельных показателей, возраста, веса и общего физического состояния пациента и желаемого ответа, но обычно дозы будут составлять от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг/день, как требуется при разовом или многократном суточном введении. В общем исходная схема лечения может быть заимствована из схемы, которая, как известно, эффективна для предотвращения активности $TNF\alpha$ для других болезненных состояний, опосредованных $TNF\alpha$ с помощью соединений по настоящему изобретению. Индивиды, подвергнутые лечению, будут регулярно проверяться на количество Т-клеток и отношение T_4/T_8 и/или масштабы виремии, такие как уровни обратной транскриптазы или вирусных белков, и/или развитие проблем, связанных с заболеванием, опосредованным цитокинами, таких как кахексия или дегенерация мышц. Если не наблюдается результата при нормальной схеме лечения, то количество вводимого агента, препятствующего активности цитокинов, увеличивают, например, на 50% в неделю.

Соединения по настоящему изобретению можно также использовать местно при лечении или профилактике локальных болезненных состояний, опосредованных или обостряемых избыточной продукцией $TNF\alpha$, таких как вирусные инфекции, например, инфекции, вызванные вирусами герпеса, или вирусный конъюнктивит, псориаз, другие кожные расстройства и заболевания и т.д.

Соединения могут также быть использованы при ветеринарном лечении млекопитающих, иных, чем люди, нуждающихся в предотвращении или ингибировании продукции $TNF\alpha$. Заболевания, опосредованные $TNF\alpha$, предназначенные для лечения терапевтически или профилактически у животных, включают в себя болезненные состояния, такие как состояния, которые были указаны выше, но, в частности, вирусные инфекции. Примеры включают в себя вирус иммунодефицита кошек, вирус инфекционной анемии у лошадей, вирус козляного артрита, visna вирус, и maedi вирус, а также другие лентивирусы.

Ингибирование ФДЭ III, ФДЭ IV, $TNF\alpha$ и $NF\kappa B$ этими соединениями может быть подходящим образом проверено с использованием методов, известных из уровня техники, например, иммуноферментный анализ, радиоиммуноанализ, иммуноэлектрофорез, аффинное мечение и т.д. следующие из которых являются типичными.

Твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) на $TNF\alpha$.

Выделение МКПК (моноклеарных клеток периферической крови): МКПК от нормальных доноров получали с помощью центрифугирования по плотности Ficoll-Huраque. Клетки культивировали в RPMI, обогащенном 10% АВ+ сывороткой, 2мМ L-глутамином, 100 ЕД/мл пенициллина и

100 мг/мл стрептомицина.

Суспензии МКПК: лекарственные средства растворяли в диметилсульфоксиде (Sigma Chemical), дальнейшие разбавления проводили в обогащенном RPMI. Конечная концентрация диметилсульфоксида в присутствии или отсутствии лекарственного средства в суспензиях МКПК составляла 0,25 мас.%. Лекарственные средства анализировали при полулогарифмических разведениях, начиная с 50 мг/мл. Лекарственные средства добавляли к МКПК (10^6 клеток/мл) в 96-луночных планшетах за один час до добавления LPS.

Стимуляция клеток: МКПК (10^6 клеток/мл) в присутствии или отсутствии лекарственного средства стимулировали путем обработки 1 мг/мл ЛПС (липолисахаридами) из *Salmonella minnesota R595* (List Biological Labs, Campbell, CA). Клетки затем инкубировали при 37°C в течение 18-20 ч. Супернатанты затем собирали и немедленно анализировали на уровни $TNF\alpha$ или хранили замороженными при -70°C (но не более чем 4 дня) до анализа.

Определение $TNF\alpha$: Концентрацию $TNF\alpha$ в супернатантах определяли с помощью наборов человеческих $TNF\alpha$ для ELISA (ENDOGFN, Boston, MA) в соответствии с указаниями производителя.

Фосфодиэстеразу можно определить на традиционных моделях. Например, используя метод Хилла и Митчелла, клетки U937 человеческой промиелоцитарной клеточной линии выращивают до 1×10^6 клеток/мл и собирают центрифугированием. Остаток после центрифугирования из 1×10^9 клеток промывают солевым раствором, забуференным фосфатом, а затем замораживают при -70°C для более поздней очистки или немедленно лизируют в холодном гомогенизационном буфере (20мМ Трис-HCl, pH 7,1, 3 мМ 2-меркаптоэтанол, 1мМ хлорид магния, 0,1 мМ этиленгликоль-бис-(β -аминоэтилэфир)-N,N,N,N-тетрауксусная кислота (ЭГТА), 1мкМ фенилметилсульфонилфторид (ФМСФ) и 1мкг/мл лейпептина). Клетки гомогенизируют 20 ударами в гомогенизаторе Dounce, и супернатант, содержащий цитозольную фракцию получают центрифугированием. Затем супернатант вводят в колонку Sephacryl S-200, уравновешенную гомогенизационным буфером. Фосфодиэстеразу элюируют в гомогенизационном буфере при скорости приблизительно 0,5 мл/мин, и фракции анализируют на фосфодиэстеразную активность +/- ролипрамом. Фракции, содержащие фосфодиэстеразную активность (чувствительные к ролипраму), объединяют и разделяют на аликвоты для дальнейшего использования.

Анализ фосфодиэстеразы проводят, основываясь на процедуре, описанной Хиллом и Митчеллом. Анализ проводят в общем объеме 100 мкл, содержащем различные концентрации анализируемых соединений, 50 мМ Трис-HCl, pH 7,5, 5 мМ хлорид магния и 1 мкМ цАМФ, из которого 1% представляет собой 3H цАМФ. Реакции инкубируют при 30°C в течение 30 мин и завершают кипячением в течение 2 мин. Количество экстракта, содержащего

фосфодиэстеразу IV, используемое для этих экспериментов, предварительно определяют так, чтобы реакции находились в пределах линейного диапазона и потребляли менее чем 15% от общего субстрата. Вслед за прекращением реакции пробы охлаждают при 4°C, а затем обрабатывают 10 мкл змеиного яда концентрации 10 мг/мл в течение 15 мин при 30°C. Неиспользованный субстрат затем удаляют путем добавления 200 мкл четвертичноаммониевой ионообменной смолы (AG1-X8, BioRad) на 15 мин. Пробы затем центрифугируют при 3000 об/мин, 5 мин и 50 мкл водной фазы берут для счета. Данные в каждой точке снимают в двух экземплярах, и активность выражают как процент от контроля. ИК₅₀ соединения затем определяют из кривых зависимости "доза-ответ" как минимум из трех независимых экспериментов.

Следующие примеры будут служить для дальнейшего олицетворения природы данного изобретения, но не должны быть истолкованы как ограничение объема изобретения, чей объем определен исключительно прилагаемой формулой изобретения.

Пример 1

3,3-бис-(3,4-Диметоксифенил)акрилонитрил

л

А. 3,4,3',4' -Тетраметоксibenзофенон

К перемешиваемому охлажденному на ледяной бане раствору вератола (2,07 г, 15,0 ммоль) в 30 мл метиленхлорида в атмосфере азота добавляли хлорид алюминия (2,20 г, 16,5 ммоль). Результатом являлась слабая экзотермия. К реакционной смеси затем добавляли 3,4-диметоксibenзоилхлорид (3,01 г, 15,0 ммоль) и 20 мл метиленхлорида. Реакционной смеси затем давали возможность нагреться до комнатной температуры, а затем нагревали с обратным холодильником в течение 3,5 ч и затем давали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь вливали в 50 мл ледяной воды и перемешивали в течение 15 мин. Эту смесь экстрагировали метиленхлоридом (2 x 25 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью тонкослойной хроматографии (силикагель, 4/96 этилацетат/метиленхлорид) с получением 2,97 г (66%) продукта в виде белого порошка: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,4 (m, 4 H), 6,91 (m, 2 H), 3,97 (s, 6 H), 3,95 (s, 6 H); ¹³C ЯМР (DMSO-d₆) δ 194,4, 152,5, 148,8, 130,7, 124,7, 112,2, 109,7, 56,0. Анализ: Вычислено для C₁₇H₁₈O₅ Теоретически: C, 67,54; H, 6,00. Обнаружено: C, 67,42; H, 6,03.

Б.

3,3-бис-(3',4'-Диметоксифенил)акрилонитрил

К перемешиваемому охлажденной на ледяной бане суспензии гидроксида натрия (5,0 ммоль) в 20 мл тетрагидрофурана добавляли 0,8 мл диэтилцианометилфосфоната по каплям через шприц. Смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры, а затем добавляли 3,4,3',4'-тетраметоксibenзофенон (1,51 г, 5,00 ммоль) и 10 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивали 5 дней, а затем гасили

100 мл воды. Затем реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом (50 и 25 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде масла. Неочищенный продукт очищали с помощью тонкослойной хроматографии с получением продукта в виде белого воска: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,95 (br m, 6 H), 5,57 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H); ¹³C ЯМР (DMSO-d₆) δ 162,4, 151,0, 150,5, 148,8, 148,5, 131,8, 129,5, 123,2, 122,2, 118,6, 112,7, 111,4, 110,7, 110,7, 91,9, 56,0, 55,9, 55,9.

Пример 2

Цис и транс
3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(3-этокси-4-метокси фенил)акрилонитрил

А.

3,4-Диметокси-3-этокси-4-метоксибензосфено н

К перемешиваемой охлажденной на ледяной бане суспензии 3-этокси-4-метоксибензойной кислоты (0,98 г, 5,0 ммоль) в 20 мл метиленхлорида добавляли оксалилхлорид (0,44 мл, 5,0 ммоль) и 2 капли N,N-диметилформамида (диметилформамида). Полученную желтую смесь перемешивали при комнатной температуре 35 мин, в течение которых образовался раствор. Раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли вератрол (0,64 мл, 5 ммоль), а затем хлорид алюминия (0,73 г, 5,5 ммоль). Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ (колонка Waters Nova-Pak/C8 3,9 x 150 мм, 4 мкм, 1 мл/мин, 35/65 акрилонитрил/0,1% водная ортофосфорная кислота) и через 37 ч реакцию заканчивали. Реакционную смесь вливали в 30 мл льда, перемешивали в течение 30 мин, а затем экстрагировали метиленхлоридом (3 x 20 мл). Метиленхлоридные экстракты последовательно промывали водным бикарбонатом натрия (30 мл), водой (2 x 50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1,05 г коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5% этилацетата/метиленхлорид) и полученный продукт сушили в вакууме (60 °C, <1 мм рт.ст.) с получением 0,8 г (51%) продукта: т.пл. 122-124,5°C; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,48-7,34 (m, 4 H), 6,98-6,86 (m, 2 H), 4,16 (q, J=7 Гц, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 1,49 (t, J=7 Гц, 3 H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 194,4, 152,8, 152,5, 148,8, 148,0, 130,7, 130,6, 124,6, 124,5, 113,5, 112,2, 109,9, 109,7, 64,3, 55,9, 55,9, 14,6; ВЭЖХ (колонка Waters Nova-Pak/C, 8 3,9 x 150 мм, 4 мкм, 1 мл/мин, 35/65 акрилонитрил/0,1% водная фосфорная кислота 8 мин, 99%). Анализ: Вычислено для C₁₈H₂₀O₅. Теоретически: C, 68,34; H, 6,37. Обнаружено: C, 68,56; H, 6,51.

Б. Цис и транс
3-(3,4-диметоксифенил)-3-(3-этокси-4-метокси фенил)-акрилонитрил

К перемешиваемому охлажденному на ледяной бане раствору диэтилцианометилфосфоната (0,9 мл 5,5

ммоль) в 15 мл тетрагидрофурана добавляли 1,3 М раствор гексаметилдисилазида лития (4,2 мл, 5,5 ммоль) в тетрагидрофуране. Раствору давали возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли взвесь 3,4-диметокси-3-этоксид-4-метоксибензофенон а (1,58 г, 5,00 ммоль) в 20 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч и затем гасили 100 мл воды. Полученную в результате смесь экстрагировали метиленхлоридом (2 x 50 мл). Объединенные экстракты промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде оранжевого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 3% этилацетата/метиленхлорид) и затем перекристаллизовывали из смеси гексан/этил. Полученный в результате продукт затем сушили в вакууме (40°C, <1 мм рт. ст.) с получением 0,6 г (35%) белого твердого вещества: т. пл. 103-106°C, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,10-6,75 (m, 6 H), 5,55 (s, 1H), 4,17-3,76 (m, 1 H), 1,54-1,36 (m, 3 H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 162,5, 151,0, 150,8, 150,5, 148,8, 148,6, 148,1, 147,8, 131,9, 131,7, 129,6, 129,5, 123,2, 123,1, 122,1, 122,0, 118,6, 114,2, 112,9, 112,8, 111,4, 110,9, 110,9, 110,7, 110,7, 91,8, 64,5, 56,0, 55,9, 14,6; ВЭЖХ (колонок Waters Nova-Pak/C, 8 3,9 x 150 мм, 4 мкм, 1 мл/мин, 45/55 акрилонитрил/0,1% водная фосфорная кислота 7 мин, 100%); Анализ: Вычислено для C₂₀H₂₀N₄O₄ Теоретически: C, 70,78; H, 6,24; N, 4,13. Обнаружено: C, 70,62; H, 6,2 1; N, 4,07.

Пример 3

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-фенилацетат

А. 3,4-Диметоксибензофенон

3,4-Диметоксибензофенон получали аналогично

3,4,3',4'-тетраметоксибензофенону, используя вератрол (2 мл, 15 ммоль), хлорид алюминия (2,2 г, 16,5 ммоль) и бензоилхлорид (1,8 мл, 15,5 ммоль). Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 3% этилацетата/метиленхлорид), с получением 3,44 г (93%) продукта в виде белого твердого вещества: т.пл. 99-100 °C; ¹ЯМР (CDCl₃) δ 7,82-7,30 (m, 7 H), 6,95-6,85 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H); ¹³C ЯМР (COCl₂) δ 195,5, 153,0, 149,0, 138,2, 131,8, 130,2, 129,6, 128,1, 125,4, 112,1, 109,7, 56,0, 56,0. Анализ: Вычислено для C₁₅H₁₄O₃. Теоретически: C, 74,36; H, 5,82. Обнаружено: C, 74,21; H, 6,01.

Б. 3-(3,4-Диметоксифенил)-3-фенилацетат (изомеры Е и Z)

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-фенилацетат получали аналогично

3,3-бис-3,4-(диметоксифенил)акрилату, используя 3,4-диметоксибензофенон (4,8 г, 20 ммоль), триметилфосфоацетат (4,1 г, 22 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (22 мл, 22 ммоль, 1 М), с временем реакции 138 ч при дефлегмации. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1% этилацетата/метиленхлорид) с получением 14,39 г (73%) смеси изомеров Е и Z в виде масла. Изомеры разделяли дополнительной очисткой (силикагель, 1%

этилацетата/метиленхлорид) с получением чистых образцов каждого из изомеров.

Изомер 1: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,40-7,36 (m, 3 H), 7,26-7,20 (m, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 6,30 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,60 (s, 3 H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 166,5, 156,9, 150,4, 148,7, 138,9, 133,4, 129,1, 128,1, 128,0, 127,8, 122,1, 114,9, 110,8, 110,6, 55,9, 55,8, 51,1. Анализ: Вычислено для C₁₈H₁₈O₄. Теоретически: C, 72,47; H, 6,08. Обнаружено: C, 72,08; H, 6,11.

Изомер 2: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,35-7,32 (m, 5 H), 6,90-6,83 (m, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 166,6, 156,7, 149,2, 148,3, 141,2, 131,1, 129,4, 128,5, 128,3, 122,4, 116,4, 112,7, 110,4, 55,8, 55,7, 51,2. Анализ: Вычислено для C₁₈H₁₈O₄. Теоретически: C, 72,47; H, 6,08. Обнаружено: C, 72,28; H, 5,94.

Пример 4

3-Фенил-3-(3'-этоксид-4-метоксифенил)акриламид (изомеры Е и Z)

Акриламид получали аналогично 3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)акрилату, используя 3-этоксид-4-метоксидбензофенон (0,3 г, 1,2 ммоль), диэтилкарбамоилметилфосфонат (0,25 г, 1,3 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (1 мл, 1,3 ммоль, 1,3 М), со временем реакции 54 ч при дефлегмации. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 45% этилацетата/метиленхлорид) с получением 0,06 г (17%) смеси изомеров Е и Z в виде масла: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,54-7,19 (m, 10 H), 7,00-6,65 (m, 6 H), 6,34 (s, 2 H), 5,54 (s, 1 H), 5,55 (s, 1 H), 5,24 (s, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 4,16 (m, 4 H), 3,92 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 1,60-1,33 (m, 6 H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 168,7, 168,6, 150,8, 150,4, 149,7, 148,4, 148,0, 140,7, 138,2, 133,0, 130,2, 129,2, 129,1, 128,8, 128,3, 128,0, 121,9, 121,6, 120,0, 113,7, 111,9, 111,4, 110,8, 64,4, 64,3, 55,9, 14,6.

Анализ: Вычислено для C₁₈H₁₉NO₃. 0,35 H₂O. Теоретически: C, 71,19; H, 6,54; N, 4,61. Обнаружено: C, 71,19; H, 6,68; N, 4,45.

Пример 5

1-(3,4-Диметоксифенил)-1-фенилпроп-1-ен (изомеры Е и Z)

1-(3,4-Диметоксифенил)-1-фенилпроп-1-ен получали аналогично метиловому эфиру 3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты, используя 3,4-диметоксибензофенон (3 г, 12,4 ммоль), (этил)трифенилфосфонийбромид (5,1 г, 13,6 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (13,6 мл, 13,6 ммоль, 1М), с временем реакции 4 ч при комнатной температуре. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10% гексана/метиленхлорид) с получением 1,3 г (41%) смеси изомеров Е и Z в виде белого твердого вещества: т. пл. 72-73°C; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,40-6,80 (m, 16 H), 6,16-6,08 (m, 2 H), 3,90-3,80 (m, 12 H), 1,97-1,73 (m, 6 H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 148,6, 148,5, 148,1, 147,8, 142,9, 142,3, 142,0, 140,0, 136,0, 132,5, 129,9, 128,0, 128,0, 127,1, 126,7, 126,6, 123,8, 122,6, 122,5, 119,8, 113,6,

110,8, 110,7, 110,4, 55,8, 55,8, 55,7, 15,7, 15,5. Анализ: Вычислено для $C_{17}H_{18}O_2$. Теоретически: С, 80,28; Н, 7,13. Обнаружено: С, 79,94; Н, 7,12.

Пример 6

1-(3,4-Диметоксифенил)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-1-проп-1-ен (изомеры Е и Z)
1-(3,4-Диметоксифенил)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)-1-проп-1-ен получали аналогично метиловому эфиру 3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты, используя 3,4-диметокси-3'-этокси-4'-метоксибензофено н (1,6 г, 5 ммоль), (этил)трифенил фосфонийбромид (2,04 г, 5,5 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (4,2 мл, 5,5 ммоль, 1,3 М), со временем реакции 24 ч при комнатной температуре. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10% гексана/метиленхлорид) с получением 0,8 г (49%) смеси изомеров Е и Z в виде белого твердого вещества: т.пл. 65,5-68°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6,95-6,65 (m, 12 H), 6,14-6,00 (m, 2 H), 4,11-3,78 (m, 22 H), 1,86-1,74 (m, 6 H), 1,50-1,36 (m, 6 H); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 148,5, 148,4, 148,1, 147,7, 141,8, 141,7, 136,1, 136,0, 132,6, 132,5, 122,5, 122,3, 119,7, 114,7, 113,1, 111,9, 111,0, 110,7, 110,4, 55,9, 55,8, 55,8, 55,7, 15,7, 14,7. Анализ: Вычислено для $C_{20}H_{24}O_4$. Теоретически: С, 73,15; Н, 7,37. Обнаружено: С, 73,33; Н, 7,39.

Пример 7

1-(3,4-Диметоксифенил)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)бут-1-ен (изомеры Е и Z)
1-(3,4-Диметоксифенил)-1-(3-этокси-4-метоксифенил)бут-1-ен получали аналогично метиловому эфиру 3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты, используя 3,4-диметокси-3'-этокси-4'-метоксибензофено н (1 г, 3,2 ммоль), пропилтрифенилфосфонийбромид (1,34 г, 3,5 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (2,7 мл, 3,5 ммоль, 1,3 М), со временем реакции 2,5 ч при комнатной температуре. Неочищенную смесь очищали с помощью хроматографии (силикагель, метиленхлорид), а затем дистилляцией с использованием трубки с шаровым расширением с получением 0,77 г (71%) смеси изомеров Е и Z в виде масла: 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6,92-6,65 (m, 12 H), 6,02-5,89 (m, 2 H), 4,12-3,96 (m, 4 H), 3,92 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 2,22-2,04 (m, 4 H), 1,51-1,38 (m, 6 H), 1,14-0,98 (m, 6 H); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 148,5, 148,1, 147,8, 147,7, 140,4, 140,4, 136,0, 135,9, 133,0, 132,9, 130,1, 130,0, 122,2, 119,8, 114,6, 113,1, 112,0, 111,0, 110,7, 110,4, 64,3, 64,2, 55,9, 23,2, 14,8, 14,7. Анализ: Вычислено для $C_{21}H_{26}O_4$. Теоретически: С, 73,66; Н, 7,65. Обнаружено: С, 73,32; Н, 7,26.

Пример 8

3-(3-Этокси-4-метоксифенил)-3-фенилакрилонитрил (изомеры Е и Z)
3-(3-Этокси-4-метоксифенил)-3-фенилакрилонитрил получали аналогично 3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)акрилату, используя 3-этокси-4-метоксибензофенон (1,3

г, 5 ммоль), диэтилцианометилфосфонат (0,9 мл, 5,5 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (4,2 мл, 5,5 ммоль, 1,3 М), со временем реакции 24 ч при комнатной температуре. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, метиленхлорид) с получением 1,35 г (96%) смеси изомеров Е и Z в виде твердого белого вещества: т.пл. 74-77°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,50-7,24 (m, 10 H), 7,07-6,75 (m, 6 H), 5,67 (s, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 4,15-3,95 (m, 4 H), 3,92 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 1,50-1,36 (m, 6 H); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 162,8, 162,7, 151,4, 150,9, 148,1, 147,1, 147,9, 139,3, 137,1, 131,3, 130,2, 129,9, 129,5, 129,3, 128,6, 128,5, 128,4, 123,1, 122,0, 118,3, 118,2, 113,9, 112,5, 110,9, 93,3, 92,9, 64,4, 55,9, 55,9, 14,6. Анализ: Вычислено для $C_{18}H_{17}NO_2$. Теоретически: С, 77,40; Н, 6,13; N, 5,01. Обнаружено: С, 77,14; Н, 6,06; N, 4,75.

Пример 9

3-(3-Этокси-4-метоксифенил)-3-фенилпропионитрил
К раствору 3-(3-этокси-4-метоксифенил)-3-фенилпропионитрила (0,9 г, 3,2 ммоль) в смеси этанола и этилацетата (20 мл/ 30 мл) добавляли 0,5 г катализатора 10% палладия на углероде по частям. Смесь гидрировали в аппарате Parr-Shaker при давлении водорода 395-420 кПа (55-60 фунт/дюйм²) в течение 12 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4% гексана/метиленхлорид) с получением 0,15 г (15%) продукта в виде масла: 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,40-7,16 (m, 5 H); 6,88-6,78 (m, 3 H), 4,32 (t, J=7,5 Гц, 1 H), 4,03 (q, J=7 Гц, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,00 (d, J=7,5 Гц, 2 H), 1,42 (t, J=7 Гц, 3 H); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 148,7, 148,5, 141,5, 133,7, 128,8, 127,4, 127,3, 119,5, 118,5, 112,7, 111,6, 64,4, 55,9, 46,7, 24,5, 14,7. Анализ: Вычислено для $C_{18}H_{17}NO_2$. Теоретически: С, 76,84; Н, 6,81; N, 4,98. Обнаружено: С, 76,53; Н, 6,92; N, 4,95.

Пример 10

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(3',5'-диметоксифенил)акрилонитрил (изомеры Е и Z)
А. 3,4,3',5'-Тетраметоксибензофенон 3,4,3', 5'-Тетраметоксибензофенон получали аналогично 4-(3,4-диметоксибензоил)пиридину, используя бутиллитий (9 мл, 22 ммоль, 2,5 М), 4-бромвератрол (2,9 мл, 20 ммоль) и 3,5-диметоксибензонитрил (3,75 г, 23 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, метиленхлорид) с получением 1,54 г (26%) продукта: т.пл. 107-110°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,53-7,39 (m, 2 H), 6,95-6,84 (m, 3 H), 6,70-6,60 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 3,83 (s, 6 H); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 195,0, 160,4, 153,0, 148,9, 140,1, 130,0, 125,4, 112,0, 109,7, 107,5, 104,1, 56,0, 55,5. Анализ: Вычислено для $C_{18}H_{18}O_5$. Теоретически: С, 67,54; Н, 6,00. Обнаружено: С, 67,38; Н, 5,96.

Б. 3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(3',5'-диметоксифенил)акрилонитрил

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(3',5'-диметоксифенил)акрилонитрил получали аналогично метиловому эфиру 3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты, используя 3,4,3',5'-тетраметоксифенол (0,7 г, 2,3 ммоль), диэтилцианометилфосфонат (0,42 мл, 2,5 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (1,9 мл, 2,5 ммоль, 1,3 М) с временем реакции 60 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 1% этилацетата/метиленхлорид) с получением 0,66 г (81%) смеси изомеров Е и Z в виде белого твердого вещества: т.пл. 88-90°C; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,10-6,80 (m, 6 H), 6,61-6,40 (m, 6 H), 5,66 (s, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,77 (s, 6 H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 162,7, 162,5, 160,7, 160,6, 151,1, 150,6, 148,8, 148,5, 141,3, 138,9, 131,1, 129,2, 123,2, 122,1, 118,2, 118,0, 112,6, 110,9, 110,7, 107,6, 107,0, 102,1, 102,0, 93,4, 93,1, 56,0, 55,9, 55,5, 55,4. Анализ: Вычислено для C₁₉H₁₉NO₄. Теоретически: C, 70,14; H, 5,89; N, 4,30. Обнаружено: C, 70,33; H, 5,89; N, 4,03.

Пример 11

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(3'-нитрофенил)акрилонитрил

А. 3,4-Диметокси-3'-нитробензофенон

К перемешиваемому охлажденному на ледяной бане раствору вератрола (2,55 мл, 20 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) в атмосфере азота добавляли хлорид алюминия (2,93 г, 22 ммоль). Результатом являлась слабая экзотермия. К полученной смеси добавляли 3-нитробензоилхлорид (3,8 г, 20 ммоль) в 30 мл метиленхлорида. Реакционной смеси затем давали возможность нагреться до комнатной температуры и затем нагревали до образования флегмы. После 5 ч при температуре дефлегмации реакционной смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры и перемешивали в течение 72 ч. Реакционную смесь затем вливали в 100 мл ледяной воды и перемешивали в течение 72 часов. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 60 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде зеленого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, CH₂Cl₂) с получением 2,21 г (39%) продукта в виде желтого твердого вещества: т.пл. 133-135 °C; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,64-8,56 (m, 1 H), 8,49-8,39 (m, 1 H), 8,10-8,05 (m, 1 H), 7,76-7,65 (m, 1 H), 7,55-7,47 (m, 1 H), 7,36-7,29 (m, 1 H), 7,00-6,87 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 192,8, 153,8, 149,4, 147,9, 139,7, 135,2, 129,5, 128,9, 126,2, 125,6, 124,4, 11,8, 110,0, 56,2, 56,1. Анализ: Вычислено для C₁₅H₁₃NO₅. Теоретически: C, 62,72; H, 4,56; N, 4,88. Обнаружено: C, 62,74; H, 4,59; N, 4,89.

Б.

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(3'-нитрофенил)акрилонитрил

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(3'-нитрофенил)

акрилонитрил получали аналогично метиловому эфиру

3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты, используя

3,4-диметокси-3'-нитробензофенон (1,44 г, 5 ммоль), диэтилцианометилфосфонат (0,91 мл, 5,5 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (4,2 мл, 5,5 ммоль, 1,3 М), с временем реакции 24 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 3% гексана/метиленхлорид) с получением 1,12 г (72%) смеси изомеров Е и Z в виде желтого твердого вещества: т.пл. 117,5-120°C; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,40-8,17 (m, 4 H), 7,90-7,55 (m, 4 H), 7,08-6,89 (m, 6 H), 5,84 (s, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 160,2, 160,1, 151,7, 151,1, 149,2, 148,3, 148,2, 141,0, 138,8, 135,4, 134,4, 129,9, 129,7, 129,7, 128,1, 124,8, 124,6, 124,4, 123,3, 123,1, 122,3, 117,4, 117,3, 112,3, 111,0, 110,4, 95,7, 94,8, 56,0, 55,9. Анализ: Вычислено для C₁₇H₁₄N₂O₄. Теоретически: C, 65,80; H, 4,55; N, 9,03. Обнаружено: C, 65,57; H, 4,64; N, 8,92.

Пример 12

3-(3'-Аминофенил)-3-(3,4-диметоксифенил)акрилонитрил (изомеры Е и Z)

К раствору

3-(3,4-диметоксифенил)-3-(3'-нитрофенил)акрилонитрила (0,7 г, 2,3 ммоль) в 40 мл этилацетата добавляли 0,1 г катализатора 10% палладия на углеводе. Смесь гидрировали в аппарате Parr-Shaker при давлении водорода 395-420 кПа (55-60 фунт/дюйм) в течение 2,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 15% этилацетата/метиленхлорид) с получением 0,25 г (56%) смеси изомеров Е и Z в виде желтого твердого вещества: т.пл. 100-101 °C; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,30-6,59 (m, 14 H); 5,63 (s, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 163,1, 162,9, 151,1, 150,5, 148,8, 148,7, 146,5, 146,4, 140,4, 138,2, 131,5, 129,5, 129,5, 129,4, 123,2, 122,1, 119,9, 119,0, 118,4, 118,2, 116,8, 116,6, 115,9, 115,0, 112,7, 111,0, 110,7, 93,3, 92,7, 56,1, 56,0, 55,9. Анализ: Вычислено для C₁₇H₁₆N₂O₃. Теоретически: C, 72,84; H, 5,75; N, 9,99. Обнаружено: C, 72,48; H, 6,05; N, 9,58.

Пример 13

3,4-Диметокси-3'-аминобензофенон

К раствору

3,4-диметокси-3'-аминобензофенона (0,5 г, 1,7 ммоль) в 40 мл этилацетата добавляли 0,05 г катализатора 10% палладия на углеводе. Смесь гидрировали в аппарате Parr-Shaker при давлении водорода 395-420 кПа (55-60 фунт/дюйм²) в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 10% этилацетата/метиленхлорид) с получением 0,17 г (38%) продукта в виде

желтого твердого вещества: т.пл. 157-175 °С; ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,56-6,80 (m, 7 H); 3,95 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H); ¹³С ЯМР (CDCl₃) δ 195,7, 152,9, 148,9, 146,4, 139,3, 130,3, 128,9, 125,4, 120,1, 118,4, 115,6, 112,1, 109,7, 56,0, 56,0. Анализ: Вычислено для C₁₅H₁₅NO₃. Теоретически: С, 70,02; Н, 5,88; N, 5,44. Обнаружено: С, 70,00; Н, 6,10; М, 5,13.

Пример 14

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(4-нитрофенил)акрилонитрил (изомеры Е и Z)

А. 3,4-Диметокси-4'-нитробензофенон

3,4-Диметокси-4'-нитробензофенон получали аналогично 3,4-диметокси-2-3'-нитробензофенону, используя вератрол (3,8 мл, 30 ммоль), хлорид алюминия (4,4 г, 33 ммоль) и 4-нитробензохлорид (5,7 г, 30 ммоль), с временем реакции 48 ч при температуре дефлегмации. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4% этилацетата/ метиленхлорид) с получением 1,69 г (78%) продукта в виде белого твердого вещества: т.пл. 172-173°С; ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 8,43-8,31 (m, 2 H), 7,97-7,86 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 1 H), 7,40-7,30 (m, 1 H), 7,00-6,89 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H); ¹³С ЯМР (CDCl₃) δ 193,4, 153,8, 149,4, 149,3, 143,8, 130,2, 130,0, 125,8, 123,4, 111,7, 109,9, 56,1, 56,0. Анализ: Вычислено для C₁₅H₁₃NO₅. Теоретически: С, 62,72; Н, 4,56; N, 4,88. Обнаружено: С, 62,49; Н, 4,68; N, 4,86.

Б.

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(4'-нитрофенил)акрилонитрил

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(4'-нитрофенил)акрилонитрил получали аналогично метиловому эфиру

3,3-бис-(3',4'-диметоксифенил)акриловой кислоты, используя

3,4-диметокси-4'-нитробензофенон (4 г, 14 ммоль), диэтилцианометилфосфонат (2,5 мл, 15 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (11,8 мл, 15,4 ммоль, 1,3 М), с временем реакции 17 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, 3% гексана/ метиленхлорид) с получением 2,38 г (55%) смеси изомеров Е и Z в виде желтого твердого тела: т. пл. 117,5-120°С; ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 8,40-8,20 (m, 4 H), 7,70-7,46 (m, 4 H), 7,06-6,75 (m, 6 H), 5,84 (s, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H); ¹³С ЯМР (CDCl₃) δ 160,3, 151,7, 151,1, 149,2, 148,9, 148,7, 148,5, 148,5, 143,5, 130,6, 129,9, 129,6, 128,2, 123,7, 123,1, 122,2, 117,4, 117,3, 112,3, 111,0, 110,5, 96,2, 94,9, 56,0, 56,0. Анализ: Вычислено для C₁₇H₁₄N₂O₄. Теоретически: С, 65,80; Н, 4,55; N, 9,03. Обнаружено: С, 65,45; Н, 4,66; N, 8,82.

Пример 15

3-(4-Аминофенил)-3-(3,4-диметоксифенил)акрилонитрил

3-(4-Аминофенил)-3-(3,4-диметоксифенил)акрилонитрил получали аналогично 3-(3,4-диметоксифенил)-3-(3-аминофенил)акрилонитрилу, используя 3-(3,4-диметоксифенил)-3-(4-нитрофенил)акри-

лонитрил (1,24 г, 4 ммоль) и 0,15 г катализатора 10% палладия на углеводе в 100 мл этилацетата. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5% этилацетата/метиленхлорид) с получением 0,19 г (17%) смеси изомеров Е и Z в виде желтого твердого вещества: т.пл. 150-152 °С; ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,38-6,56 (m, 14 H); 5,51 (s, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 3,97 (br s, 4 H), 3,93 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H); ¹³С ЯМР (CDCl₃) δ 162,8, 162,6, 150,8, 150,3, 148,8, 148,7, 148,5, 148,4, 132,4, 131,4, 130,1, 129,5, 129,9, 128,6, 126,7, 123,0, 122,1, 114,4, 114,3, 112,8, 111,6, 110,7, 90,3, 89,9, 56,0, 55,9. Анализ: Вычислено для C₁₇H₁₆N₂O₃. Теоретически: С, 72,84; Н, 5,75; N, 9,99. Обнаружено: С, 72,79; Н, 5,83; N, 9,59.

Пример 16

3,4-Диметокси-4'-аминобензофенон

3,4-Диметокси-4'-аминобензофенон

получали аналогично

3,4-диметокси-3'-аминобензофенону, используя 3,4-диметокси-4'-нитробензофенон (1 г, 3,5 ммоль) и 0,1 г катализатора 10% палладия на углеводе в 110 мл этилацетата. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 12%

этилацетата/метиленхлорид) с получением 0,32 г (36%) продукта в виде желтого твердого вещества: т.пл. 189-191°С; ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,80-7,62 (m, 2 H); 7,45-7,29 (m, 2 H), 6,96-6,80 (m, 1 H), 6,75-6,61 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H); ¹³С ЯМР(CDCl₃) δ 194,2, 152,2, 150,5, 148,8, 132,6, 131,3, 128,0, 124,3, 113,6, 112,3, 109,7, 56,0; Анализ: Вычислено для C₁₅H₁₅NO₃. Теоретически: С, 70,02; Н, 5,88; N, 5,44. Обнаружено: С, 69,95; Н, 6,18; N, 5,13.

Пример 17

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(4-метилфенил)акрилонитрил

А. 3,4-Диметокси-4'-метилбензофенон

Названное соединение получали аналогично

3,4,3',4'-тетраметоксибензофенону, используя вератрол (3,9 мл, 28 ммоль), хлорид алюминия (4,1 г, 31 ммоль) и 4-метилбензоилхлорид (4,6 мл, 29 ммоль), с временем реакции 6 ч при комнатной температуре. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2% этилацетата/метиленхлорид) с получением 4,22 г (59%) продукта в виде белого вещества: т.пл. 121,5-122°С; ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,70-7,67 (d, J=8 Гц, 2 H), 7,48-7,26 (m, 4 H), 6,91-6,88 (d, J= 8,3 Гц, 1 H), 6,96 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H); ¹³С ЯМР(CDCl₃) δ 195,1 152,6, 148,8, 142,4, 135,3, 130,3, 129,8, 128,7, 125,0, 112,0, 109,6, 55,9, 55,8, 21,4. Анализ: Вычислено для C₁₆H₁₆O₃. Теоретически: С, 74,98; Н, 6,29. Обнаружено: С, 74,84; Н, 6,43.

Б.

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(4-метилфенил)акрилонитрил

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(4-метилфенил)акрилонитрил получали аналогично метиловому эфиру

3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты, используя 3,4-диметокси-4'-метилбензофенон (2,3 г 9 ммоль), диэтилцианометилфосфонат (1,8 мл, 9,9 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (10 мл, 9,9 ммоль 1М), с временем реакции 22 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, 1% этилацетата/метиленхлорид) с получением 1,83 г (73%) смеси изомеров Е и Z в виде белого твердого вещества: т. пл. 83,5-86,5 °С; ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,35-7,20 (m, 8 Н), 7,04-6,81 (m, 6 Н), 5,62 (s, 1 Н), 5,59 (s, 1 Н), 3,90 (s, 3 Н), 3,90 (s, 3 Н), 3,88 (s, 3 Н), 3,82 (s, 3 Н), 2,41 (s, 3 Н), 2,39 (s, 3 Н); ¹³С ЯМР (CDCl₃) δ 162,7, 162,6, 160,0, 150,4, 148,8, 148,5, 140,6, 140,1, 136,3, 134,1, 131,6, 129,5, 129,2, 129,0, 128,5, 123,0, 122,1, 118,4, 118,3, 112,6, 111,1, 110,7, 92,6, 92,4, 55,9, 55,9, 55,8, 21,3, 21,2. Анализ: Вычислено для C₁₆H₁₆O₃. Теоретически: С, 77,40; Н, 6,13; N, 5,01. Обнаружено: С, 77,64; Н, 5,93; N, 5,01.

Пример 18

3-(4-Бифенилил)-3-(3,4-диметоксифенил)а крилонитрил

А. 3,4-Диметокси-4'-фенилбензофенон

3,4-Диметокси-4'-фенилбензофенон

получали аналогично

3,4,3',4'-тетраметоксibenзофенону, используя вератрол (2,4 г, 17 ммоль), хлорид алюминия (2,5 г 19 ммоль) и 4-бифенилкарбонилхлорид (4 г, 18 ммоль), с временем реакции 24 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2% этилацетата/метиленхлорид) с получением 3,86 г (70%) продукта в виде белого твердого вещества: т.пл. 103-104 °С; ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,88-7,84 (m, 2 Н), 7,73-7,64 (m, 4 Н), 7,52-7,40 (m, 5 Н), 6,93-6,90 (m, 1 Н), 3,97 (s, 3 Н), 3,96 (s, 3 Н); ¹³С ЯМР (CDCl₃) δ 194,9, 152,9, 148,9, 144,5, 139,8, 136,8, 130,2, 130,2, 128,8, 127,9, 127,1, 126,7, 125,2, 112,0, 109,7, 55,9, 55,9. Анализ: Вычислено для C₂₁H₁₈O₃. Теоретически: С, 79,23; Н, 5,70. Обнаружено: С, 78,91; Н, 5,87.

Б.

3-(4-Бифенилил)-3-(3,4-диметоксифенил)а крилонитрил

3-(4-Бифенилил)-3-(3,4-диметоксифенил)а крилонитрил получали аналогично метиловому эфиру

3,3-бис-(3',4'-диметоксифенил)акриловой кислоты, используя 3,4-диметокси-4'-фенилбензофенон (2,33 г, 7,32 ммоль), диэтилцианометилфосфонат (1,5 мл, 8,1 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (8,1 мл, 8,1 ммоль, 1 М), с временем реакции 22 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, 1% этилацетата/метиленхлорид) с получением 1,76 г (70%) смеси изомеров Е и Z в виде белого твердого вещества: т.пл. 132,0-134 °С; ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,70-7,39 (m, 18 Н), 7,10-6,80 (m, 6 Н), 5,69 (s, 1 Н), 5,68 (s, 1 Н), 3,95 (s, 6 Н), 3,93 (s, 3 Н), 3,89 (s, 3 Н), 3,85 (s, 3 Н); ¹³С ЯМР (CDCl₃) δ 162,2, 151,1, 148,8, 148,6, 143,0, 142,6, 140,0, 137,9, 135,9, 131,4, 130,1, 129,3, 129,1, 128,8, 128,8, 127,9, 127,1, 127,0, 126,0, 126,9, 123,1, 122,2,

118,3, 118,2, 112,6, 111,1, 110,7, 93,2, 92,9, 56,0, 55,9, 55,8. Анализ: Вычислено для C₂₃H₁₉NO₂. Теоретически: С, 80,92; Н, 5,61; N, 4,10. Обнаружено: С, 80,55; Н, 5,80; N, 3,95.

Пример 19

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(4'-фторфенил)а крилонитрил

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(4'-фторфенил)а крилонитрил получали аналогично метиловому эфиру

3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты, используя 3,4-диметокси-4'-фторбензофенон (1,3 г, 5 ммоль), диэтилцианометилфосфонат (0,91 мл, 5,5 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (5,5 мл, 5,5 ммоль, 1М), с временем реакции 22 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, 1% этилацетата/метиленхлорид) с получением 2,38 г (55%) смеси изомеров Е и Z в виде белого твердого вещества: т. пл. 100-102 °С; ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,54-6,74 (m, 14 Н), 5,67 (s, 1 Н), 5,57 (s, 1 Н), 3,94 (s, 3 Н), 3,92 (s, 3 Н), 3,87 (s, 3 Н), 3,83 (s, 3 Н); ¹³С ЯМР (CDCl₃) δ 166,0, 165,6, 162,0, 161,6, 151,3, 150,7, 148,9, 148,7, 135,4, 135,4, 133,2, 133,1, 131,7, 131,6, 131,3, 130,7, 130,5, 129,2, 123,1, 122,1, 118,1, 118,0, 115,8, 115,8, 115,5, 115,4, 112,6, 111,0, 110,8, 93,4, 93,2, 56,0, 56,0, 55,9. Анализ: Вычислено для C₁₇H₁₄FNO₂. Теоретически: С, 72,07; Н, 4,98; N, 4,94. Обнаружено: С, 71,91; Н, 4,98; N, 4,79.

Пример 20

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-нафт-2-илакрил онитрил (изомеры Е и Z)

А. 2-(3,4-Диметоксibenзоил)нафталин

2-(3,4-Диметоксibenзоил)нафталин

получали аналогично

3,4,3',4'-тетраметоксibenзофенону, используя вератрол (2,6 мл, 20 ммоль), хлорид алюминия (2,9 г, 22 ммоль) и 2-нафтоилхлорид (3,9 г, 20 ммоль), с временем реакции 4 ч при дефлегмации. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2,5%

этилацетата/метиленхлорид) с получением 4,52 г (77%) продукта в виде белого вещества: т.пл. 120-121,5 °С; ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 8,24 (s, 1 Н), 8,03-7,84 (m, 4 Н), 7,68-7,40 (m, 4 Н), 7,00-6,87 (m, 1 Н), 3,97 (s, 3 Н), 3,95 (s, 3 Н); ¹³С ЯМР (CDCl₃) δ 195,5, 153,0, 149,0, 135,5, 134,9, 132,2, 131,0, 130,4, 129,2, 128,1, 128,0, 127,8, 126,7, 125,9, 125,4, 112,2, 109,8, 56,1, 56,0. Анализ: Вычислено для C₁₉H₁₆O₃. Теоретически: С, 78,06; Н, 5,52. Обнаружено: С, 77,73; Н, 5,69.

Б.

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-нафт-2-илакрилони трил

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-нафт-2-илакрил онитрил получали аналогично метил-3,3-бис-(3',

4'-диметоксифенил)акрилату, используя 2-(3,4-диметоксibenзоил)нафталин (2,9 г, 10 ммоль), диэтилцианометилфосфонат (1,8 мл, 11 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (8,5 мл, 11 ммоль, 1,3М), с временем реакции 1 ч при дефлегмации. Неочищенный продукт

очищали с помощью хроматографии (силикагель, метилхлорид) с получением 2,93 г (93%) смеси изомеров Е и Z в виде белого твердого вещества: т.пл. 121-123 °С; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,11-6,78 (m, 20 H), 5,76 (s, 1 H), 5,75 (s, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 162,7, 162,7, 151,2, 150,6, 148,9, 148,7, 136,6, 134,5, 134,0, 133,8, 132,8, 131,5, 129,7, 129,4, 129,0, 128,6, 128,6, 128,3, 128,1, 127,7, 127,7, 127,4, 127,2, 126,8, 126,6, 125,4, 123,2, 122,2, 118,4, 118,2, 112,7, 111,1, 110,8, 93,9, 93,4, 56,0, 56,0, 55,9. Анализ: Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Теоретически: С, 79,98; Н, 5,43; N, 4,44. Обнаружено: С, 79,90; Н, 5,65; N, 4,46.

Пример 21

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(3,4-метилendioксифенил)акрилонитрил (изомеры Е и Z)

А. 1

-(3,4-Диметоксибензоил)-3,4-метилendioксибензол

1

-(3,4-Диметоксибензоил)-3,4-метилendioксибензол получали аналогично 3,4,3',4'-тетраметоксибензофенону, используя вератрол (1,3 мл, 10 ммоль), хлорид алюминия (1,5 г, 11 ммоль) и пиперонилоилхлорид (1,9 г, 10 ммоль), с временем реакции 2,5 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5% этилацетата/метилхлорид) с получением 1,99 г (69%) продукта в виде белого твердого вещества: т. пл. 164-165 °С; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,46-7,26 (m, 4 H), 6,95-6,82 (m, 2 H), 6,06 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 193,9, 152,7, 151,0, 148,9, 147,8, 132,4, 130,6, 126,1, 124,8, 112,2, 109,9, 109,7, 107,6, 101,7, 56,0, 56,0. Анализ: Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$. Теоретически: С, 67,13; Н, 4,93. Обнаружено: С, 66,86; Н, 5,11.

Б.

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(3,4-метилendioксифенил)акрилонитрил

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(3,4-метилendioксифенил)акрилонитрил получали аналогично метиловому эфиру

3,3-бис-(3',4'-диметоксифенил)акриловой кислоты, используя

1-(3,4-диметоксибензоил)-3,4-метилendioксibenzen (1,43 г, 5 ммоль), диэтилцианометилфосфонат (0,91 мл, 5,5 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (4,2 мл, 5,5 ммоль, 1,3М), с временем реакции 1 ч при дефлегмации и 24 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, 2% этилацетата/метилхлорид) с получением 0,79 г (51%) смеси изомеров Е и Z в виде не совсем белого твердого вещества: т.пл. 121-123 °С; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,10-6,73 (m, 12 H), 6,13-5,94 (m, 4 H), 5,57 (s, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 162,3, 151,0, 150,5, 149,6, 149,1, 148,8, 148,5, 147,9, 133,2, 131,6, 130,8, 129,4, 124,3, 123,5, 123,1, 122,1, 118,5, 118,3, 112,6, 111,1, 110,7, 109,9, 108,5,

108,2, 101,6, 101,5, 92,2, 92,2, 56,0, 55,9, 55,9. Анализ: Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Теоретически: С, 69,89; Н, 4,89; N, 4,53. Обнаружено: С, 69,61; Н, 5,01; N, 4,37.

Пример 22

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-пиридин-4-илакрилонитрил (изомеры Е и Z)

А. 4-(3,4-Диметоксибензоил)пиридин

Гексановый раствор бутиллития (9 мл, 22 ммоль, 2,5 М) медленно добавляли к перемешиваемому раствору 4-бромвератрола (2,9 мл, 20 ммоль) в 40 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота при -70 °С. Через 15 мин раствор 4-цианопиридина в 12 мл тетрагидрофурана добавляли в реакционную смесь и перемешивание продолжали в течение 45 мин. Реакционной смеси давали возможность нагреться до -10 °С и реакцию осторожно гасили соляной кислотой (45 мл, 1 н.). Смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре. рН затем доводили до 12 с использованием 50 мл 10% водного раствора гидроксида натрия.

Смесь экстрагировали эфиром (3 x 50 мл). Объединенные эфирные экстракты промывали раствором (100 мл), затем сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме до коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 3% метанола/метилхлорид) с получением после вакуумной сушки (60 °С, 1 мм) 1,9 г (39%) продукта: т. пл. 117-118 °С; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,85-8,76 (m, 2 H), 7,60-7,50 (m, 3 H), 7,40-7,30 (m, 1 H), 6,97-6,88 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 193,7, 153,9, 150,1, 149,3, 145,2, 128,7, 125,9, 122,6, 111,5, 109,9, 56,1, 56,0. Анализ: Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Теоретически: С, 69,12; Н, 5,39; N, 5,76. Обнаружено: С, 69,05; Н, 5,39; N, 5,85.

Б.

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-пиридин-4-илакрилонитрил

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-пиридин-4-илакрилонитрил получали аналогично метиловому эфиру 3,3-бис-(3',4'-диметоксифенил)акриловой кислоты, используя

4-(3,4-диметоксибензоил)пиридин (1 г, 4 ммоль), диэтилцианометилфосфонат (0,73 мл, 4,4 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (3,4 мл, 4,4 ммоль, 1,3М), с временем реакции 24 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт суспендировали в 10 мл гексана. Смесь фильтровали, твердое вещество промывали гексаном, сушили на воздухе и затем сушили в вакууме с получением 0,91 г (85%) смеси изомеров Е и Z в виде не совсем белого твердого вещества: т. пл. 116-125 °С; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,80-8,63 (m, 4 H), 7,40-7,20 (m, 4 H), 7,04-6,74 (m, 6 H), 5,81 (s, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 160,1, 157,0, 151,6, 151,1, 150,3, 149,2, 148,9, 146,7, 144,9, 129,6, 127,8, 123,7, 123,1, 122,7, 122,1, 117,4, 117,1, 112,3, 111,0, 110,5, 96,1, 94,8, 56,0, 56,0. Анализ: Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Теоретически: С, 72,17; Н, 5,30; N, 10,52. Обнаружено: С, 72,35; Н, 5,43; N, 10,47.

Пример 23

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-пиридин-2-илак
рилонитрил

А. 2-(3,4-Диметоксibenзоил)пиридин

2-(3,4-Диметоксibenзоил)пиридин

получали аналогично

4-(3,4-диметоксibenзоил)пиридину, используя 2-цианопиридин. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1% метанола/метиленхлорид) с получением после сушки в вакууме (60°C, 1 мм), 1,67 г (34%) продукта: т. пл. 91,5-93°C; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,76-8,70 (m, 1 H), 8,05-7,71 (m, 4 H), 7,55-7,45 (m, 1 H), 7,00-6,89 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H); ¹³C ЯМР(CDCl₃) δ 192,1 155,7, 153,3, 148,7, 148,2, 136,9, 128,9, 126,7, 125,7, 124,4, 112,6, 109,8, 56,0, 55,9; Анализ: Вычислено для C₁₄H₁₃NO₃. Теоретически: C, 69,12; H, 5,39; N, 5,76. Обнаружено: C, 68,96; H, 5,47; N, 5,66.

Б.

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-пиридин-2-илакрил
онитрил

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-пиридин-2-илак
рилонитрил получали аналогично метиловому
эфиру

3,3-бис-(3',4'-диметоксифенил)акриловой
кислоты, используя
2-(3,4-диметоксibenзоил)пиридин (1 г, 4
ммоль), диэтилцианометилфосфонат (0,73
мл, 4,4 ммоль) и гексаметилдисилазид лития
(3,4 мл, 4,4 ммоль, 1,3 М), со временем
реакции 17 ч при комнатной температуре.
Неочищенный продукт очищали с помощью
колоночной флэш-хроматографии
(силикагель, 1% метанола/метиленхлорид) с
получением 0,8 г (75%) смеси изомеров Е и Z,
в виде коричневого твердого вещества.
Изомеры разделяли путем дополнительной
очистки (силикагель, 10%
этилацетата/метиленхлорид) с получением
чистых образцов каждого из изомеров.

Изомер 1: т.пл. 125-126°C; ¹H ЯМР
(CDCl₃) δ 8,75-8,65 (m, 1 H), 7,75-7,60 (m,
1 H), 7,41-7,16 (m, 2 H), 7,10-6,90 (m, 3
H), 6,52 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H); ¹³C
ЯМР (CDCl₃) δ 159,9, 154,9, 150,4, 149,9,
148,9, 136,7, 128,0, 124,6, 124,1, 122,6,
118,1, 112,4, 111,1, 97,8, 56,1, 56,0;
Анализ: Вычислено для C₁₆H₁₄N₂O₂.
Теоретически: C, 72,17; H, 5,30; N, 10,52.
Обнаружено: C, 71,90; H, 5,28; N, 10,33.

Изомер 2: т. пл. 134,5-135,5°C; ¹H ЯМР
(COCl₂) δ 8,82-8,70 (m, 1 H), 7,88-7,76 (m,
1 H), 7,60-7,34 (m, 2 H), 6,94-6,80 (m, 3
H), 5,82 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H); ¹³C
ЯМР (CDCl₃) δ 160,8, 155,3, 151,2, 149,9,
149,0, 136,6, 130,2, 124,9, 124,3, 122,1,
117,6, 110,9, 95,4, 56,0; Анализ: Вычислено
для C₁₆H₁₄N₂O₂. Теоретически: C, 72,17; H,
5,30; N, 10,52. Обнаружено: C, 72,13; H,
5,23; N, 10,40.

Пример 24

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(2-фурил)акрил
онитрил (изомеры Е и Z)

А. 2-(3,4-Диметоксibenзоил)фуран

2-(3,4-Диметоксibenзоил)фуран получали
аналогично 3,4,3',
4'-тетраметоксibenзофенону, используя
вератрол (1,3 мл, 10 ммоль), хлорид
алюминия (1,5 г, 10 ммоль) и 2-фурил
хлорид (1,1 мл, 10 ммоль), с временем

реакции 2 ч при дефлегмации. Неочищенный
продукт очищали с помощью колоночной
флэш-хроматографии (силикагель, 4%
этилацетата/метиленхлорид) с получением
1,69 г (78%) продукта в виде белого твердого
вещества: т.пл. 112-114°C; ¹H ЯМР
(CDCl₃) δ 7,78-7,66 (m, 2 H), 7,59-7,52 (m,
1 H), 7,26-7,17 (m, 1 H), 6,96-6,90 (m, 1
H), 6,63-6,55 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,96
(s, 3 H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 180,9, 153,0,
152,5, 148,9, 146,5, 129,8, 124,0, 119,6,
112,0, 111,7, 110,0, 56,0, 55,9; Анализ:
Вычислено для C₁₃H₁₂O₄. Теоретически: C,
67,23; H, 5,21. Обнаружено: C, 67,09; H, 5,21.

Б.

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(2-фурил)акрил
онитрил

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(2-фурил)акрил
онитрил получали аналогично
метил-3,3-бис-(3',

4'-диметоксифенил)акрилату, используя
2-(3,4-диметоксibenзоил)фуран (0,87 г, 4
ммоль), диэтилцианометилфосфонат (0,73
мл, 4,4 ммоль) и гексаметилдисилазид лития
(3,4 мл, 4,4 ммоль, 1,3М), с временем
реакции 3 ч при комнатной температуре.
Неочищенный продукт очищали с помощью
хроматографии (силикагель, 2%
этилацетата/метиленхлорид) с получением
0,78 г, (76%) смеси изомеров Е и Z в виде не
совсем белого твердого вещества: т.пл.
78-82 °C; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,68-7,73 (m, 2
H), 7,16-6,75 (m, 7 H), 6,54-6,39 (m, 3 H),
5,87 (s, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 3,93 (s, 3 H),
3,93 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H); ¹³C
ЯМР (CDCl₃) δ 152,0, 150,7, 150,5, 150,4,
149,3, 148,8, 148,7, 148,7, 145,2, 145,0,
129,6, 126,7, 122,1, 121,6, 118,1, 118,0,
116,5, 115,6, 112,5, 112,1, 112,0, 111,5,
110,9, 110,8, 90,5, 90,2, 55,9, 55,9, 55,9,
55,8; Анализ: Вычислено для C₁₅H₁₃NO₃.
Теоретически: C, 70,58; H, 5,13; N, 5,49.
Обнаружено: C, 70,61; H, 5,09; N, 5,18.

Пример 25

3-(3,4-Диэтилфенил)-3-фенилакрилонитрил
л (изомеры Е и Z)

А. 3,4-Диэтилбензофенон

К перемешиваемому охлажденному на
ледяной бане раствору диэтилбензола (1,7
мл, 10 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) в
атмосфере азота добавляли хлорид
алюминия (2,93 г, 22 ммоль). Результатом
являлась слабая экзотермия. К полученной
реакционной смеси добавляли
бензоилхлорид (1,2 мл, 10 ммоль).
Реакционной смеси давали возможность
нагреться до комнатной температуры и затем
перемешивали при комнатной температуре
1,5 ч. Реакционную смесь вливали в 60 мл
ледяной воды и перемешивали 20 мин.
Полученную смесь экстрагировали
метиленхлоридом (2 x 40 мл). Объединенные
экстракты сушили над сульфатом магния и
концентрировали в вакууме с получением
неочищенного продукта в виде оранжевого
масла. Неочищенный продукт очищали с
помощью колоночной флэш-хроматографии
(силикагель, 2,5% этилацетата/гексан) с
получением 1,22 г (51%) продукта в виде
желтого масла: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,85-7,41
(m, 7 H), 7,30-7,20 (m, 1 H) 2,83-2,61(m, 4
H), 1,35-1,17 (m, 6 H); ¹³C ЯМР
(CDCl₃) δ 196,8, 147,0, 141,9, 138,1, 135,3,

132,1, 132,1, 130,1, 130,0, 128,1, 128,1, 25,6, 25,4, 15,1, 15,0. Анализ: Вычислено для $C_{17}H_{18}O$. Теоретически: С, 85,67; Н, 7,61. Обнаружено: С, 85,38; Н, 7,42.

Б.

3-(3,4-Диэтилфенил)-3-фенилакрилонитрил

3-(3,4-Диэтилфенил)-3-фенилакрилонитрил получали аналогично метиловому эфиру 3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты, используя 3,4-диэтилбензофенон (0,95 г, 4 ммоль), диэтилцианометилфосфонат (0,73 мл, 4,4 ммоль), и гексаметилдисилазид лития (3,4 мл, 4,4 ммоль, 1,3 М) с временем реакции 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 8% этилацетата/метиленхлорид) с получением масла, которое перемешивали в гексане до тех пор, пока оно не затвердеет. Полученную взвесь фильтровали, твердое вещество промывали в гексане, сушили на воздухе и затем сушили в вакууме с получением 0,6 г (57%) смеси изомеров Е и Z в виде белого твердого вещества: т.пл. 63-64°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,51-6,99 (m, 16 H), 5,72 (s, 2 H), 2,76-2,55 (m, 8 H), 1,32-1,14 (m, 12 H); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 163,3, 144,7, 142,2, 137,3, 136,5, 130,2, 129,8, 129,6, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 127,2, 118,2, 93,9, 93,7, 25,5, 25,3, 15,2, 15,0.

Пример 26

3-(3,4-Диэтилфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)акрилонитрил

А. 3',4'-Диэтил-3,4-диметоксибензофенон 3', 4'-Диэтил-3,4-диметоксибензофенон получали аналогично 3,4-диэтилбензофенону, используя диэтилбензол (2,5 мл, 15 ммоль), хлорид алюминия (2,2 г, 16,5 ммоль) и 3,4-диметоксибензоилхлорид (3 г, 15 ммоль), с временем реакции 3 ч при дефлегмации. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1,5% этилацетата/гексан) с получением 0,84 г (20%) продукта в виде оранжевого твердого вещества: т.пл. 60-61°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,74-7,15 (m, 5 H), 7,00-6,80 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 2,93-2,60 (m, 4 H), 1,43-1,15 (m, 6 H); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 195,5, 152,7, 148,8, 146,3, 141,7, 135,9, 130,6, 129,8, 128,0, 127,7, 125,1, 112,2, 109,7, 56,0, 25,6, 25,4, 15,1, 15,0; Анализ: Вычислено для $C_{19}H_{22}O_3$. Теоретически: С, 76,48; Н, 7,43. Обнаружено: С, 76,53; Н, 7,34.

Б.

3-(3,4-Диэтилфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)акрилонитрил

3-(3,4-Диэтилфенил)-3-(3,4-диметоксифенил)акрилонитрил получали аналогично метил-3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)акрилату, используя 3', 4'-диэтил-3,4-диметоксибензофенон (0,51 г, 1,7 ммоль), диэтилцианометилфосфонат (0,31 мл, 1,9 ммоль) и гексаметилдисилазид лития (1,4 мл, 1,9 ммоль, 1,3 М), с временем реакции 60 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, 1% этилацетата/метиленхлорид) с получением масла, которое перемешивали в гексане до тех пор, пока оно не затвердеет. Полученную взвесь фильтровали, твердое вещество промывали в гексане, сушили на воздухе и сушили в вакууме с получением 0,31 г (57%)

смеси изомеров Е и Z в виде белого твердого вещества: т.пл. 78-82°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,30-6,75 (m, 12 H), 5,61 (s, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 2,80-2,59 (m, 8 H), 1,35-1,14 (m, 12 H); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 163,0, 163,0, 151,0, 150,5, 148,8, 148,6, 144,6, 143,9, 142,1, 141,8, 136,8, 134,5, 131,9, 129,7, 128,6, 128,5, 128,2, 127,3, 126,3, 123,2, 122,2, 118,7, 118,6, 112,8, 111,3, 110,7, 92,5, 92,2, 56,1, 56,0, 25,5, 25,4, 25,4, 25,3, 15,3, 15,2, 15,0, 14,9; Анализ: Вычислено для $C_{21}H_{23}NO_2$. Теоретически: С, 78,47; Н, 7,21; N, 4,36. Обнаружено: С, 77,80; Н, 7,25; N, 4,68.

Пример 27

4-(3-Этокси-4-метоксифенил)-4-фенил-3-бутан-2-он

К суспензии цианида меди (0,21 г, 2,3 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) при -70°C в атмосфере азота добавляли циклогексилэфирный раствор фениллития (2,6 мл, 4,6 ммоль, 1,8М). После 45 мин раствор

4-(3-этокси-4-метоксифенил)-3-бутен-2-она (0,51 г, 2,3 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана медленно добавляли к реакционной смеси.

После 1 ч при -78°C смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь осторожно гасили 10 мл водного раствора хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали метиленхлоридом (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением 0,7 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, 2% этилацетата/метиленхлорид) с получением 0,41 г (60%) продукта в виде масла, которое затвердевало: т. пл. 57-58°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,31-7,13 (m, 5 H), 6,83-6,69 (m, 3 H), 4,48 (t, J=7,5 Гц, 1 H), 4,03 (q, J=7 Гц, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,13 (d, J=7,5 Гц, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 1,4 (t, J=7 Гц, 3 H); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 207,0, 148,2, 148,0, 144,2, 136,4, 128,6, 127,6, 126,4, 119,4, 113,0, 111,5, 64,3, 55,9, 49,9, 45,6, 30,6, 14,8. Анализ: Вычислено для $C_{19}H_{22}O_3$. Теоретически: С, 76,48; Н, 7,43. Обнаружено: С, 76,81; Н, 7,44.

Пример 28

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(нафт-1-ил)акрилонитрил

1-(3,4-Диметоксибензоил)нафталин

получали аналогично 3,4,3',4'-тетраметоксибензофенону, используя вератрол (1,3 мл, 10 ммоль), хлорид алюминия (1,5 г, 11 ммоль) и 1-нафтоилхлорид (1,5 мл, 10 ммоль), с временем реакции 24 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2,5%

этилацетата/метиленхлорид) с получением 1,85 г (63%) продукта в виде белого твердого вещества: т.пл. 92,5-94,5°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,06-7,84 (m, 3 H), 7,80-7,39 (m, 5 H), 7,31-7,21 (m, 1 H), 6,84-6,74 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 196,6, 153,5, 149,0, 136,8, 133,6, 131,1, 130,9, 130,5, 128,2, 126,9, 126,7, 126,3, 126,3, 125,6, 124,3, 111,3,

109,7, 56,0, 55,9; Анализ: Вычислено для $C_{19}H_{16}O_3$. Теоретически: C, 78,06; H, 5,52. Обнаружено: C, 77,97; H, 5,66.

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(нафт-1-ил)акрилонитрил получают способом, подобным способу, описанному в примере 20.

Пример 29

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(2,5-дихлорфенил)акрилонитрил

2',5'-Дихлоро-3,4-диметоксибензофенон получали аналогично

3,4,3',4'-тетраметоксибензофенону, используя вератрол (2,15 мл, 15 ммоль), хлорид алюминия (2,2, 16,5 ммоль) и 2,5-дихлорбензоилхлорид (1,9 мл, 15 ммоль), с временем реакции 3 ч при дефлегмации. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2,5%

этилацетата/метиленхлорид) с получением 3,88 г (83%) продукта в виде белого твердого вещества: т.пл. 129-130°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,65-7,56 (m, 1 H), 7,41-7,12 (m, 4 H), 6,89-6,81 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 191,1, 154,4, 149,6, 137,9, 132,0, 130,5, 128,7, 128,0, 125,7, 110,2, 56,1, 56,0. Анализ: Вычислено для $C_{15}H_{12}Cl_2O_3$. Теоретически: C, 57,90; H, 3,89. Обнаружено: C, 57,58; H, 3,87.

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(2,5-дихлорфенил)акрилонитрил получают аналогичным способом как описано в примере 26, начиная с 5'-дихлор-3,4-диметоксибензофенона.

Пример 30

2',6',3,4-Тетраметоксибензофенон получали аналогично 3,4,3',4'-тетраметоксибензофенону, за исключением того, что использовали вератрол (1,3 мл, 10 ммоль), хлорид алюминия (1,47 г, 11 ммоль) и 2,6-диметоксибензоилхлорид (2,0 мл, 10 ммоль), с временем реакции 24 ч при комнатной температуре. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 4% этилацетата/метиленхлорид) с получением 2,11 г (70%) продукта в виде белого твердого вещества: т.пл. 128-129°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,66-7,60 (m, 1 H), 7,40-7,20 (m, 2 H), 6,88-6,79 (m, 1 H), 6,67-6,65 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 3,71 (s, 6 H); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 193,8, 157,4, 153,4, 148,9, 130,9, 130,5, 125,3, 118,0, 110,2, 109,9, 104,0, 55,9, 55,8; Анализ: Вычислено для $C_{17}H_{18}O_5$. Теоретически: C, 67,54; H, 6,00. Обнаружено: C, 66,51; H, 5,91.

3-(3,4-Диметоксифенил)-3-(2,6-диметоксифенил)акрилонитрил получают аналогичным способом как описано в примере 10, начиная с 2',6',3,4-тетраметоксибензофенона.

Пример 31

Таблетки, каждая из которых содержит 50 мг активного ингредиента, могут быть приготовлены следующим образом:

Компоненты (на 1000 таблеток)

Активный ингредиент - 50,0 г

Лактоза - 50,7 г

Пшеничный крахмал - 7,5 г

Полиэтиленгликоль 6000 - 5,0 г

Тальк - 5,0 г

Стеарат магния - 1,8 г

Деминерализованная вода - Достаточное количество

Твердые ингредиенты сначала продавливают через сито с шириной отверстий 0,6 мм. Активный ингредиент, лактозу, тальк, стеарат магния и половину крахмала затем смешивают. Другую половину крахмала суспендируют в 40 мл воды и эту суспензию добавляют к кипящему раствору полиэтиленгликоля в 100 мл воды. Полученную пасту прибавляют к порошкообразным веществам и смесь гранулируют, если необходимо, с добавлением воды. Гранулы сушат в течение ночи при 35°C, продавливают через сито с шириной отверстий 1,2 мм и прессуют с образованием таблеток приблизительно 6 мм в диаметре, которые вогнуты с обеих сторонах.

Пример 32

Таблетки, каждая из которых содержит 100 мг активного ингредиента, могут быть приготовлены следующим образом.

Компоненты (на 1000 таблеток)

Активный ингредиент - 100,0 г

Лактоза - 100,0 г

Пшеничный крахмал - 47,0 г

Стеарат магния - 3,0 г

Твердые ингредиенты сначала продавливают через сито с шириной отверстий 0,6 мм. Активный ингредиент, лактозу, стеарат магния и половину крахмала затем смешивают. Другую половину крахмала суспендируют в 40 мл воды и эту суспензию добавляют к 100 мл кипящей воды.

Полученную пасту добавляют к порошкообразным веществам и смесь гранулируют, если необходимо, с добавлением воды. Гранулы сушат в течение ночи при 35°C, продавливают через сито с диаметром отверстий 1,2 мм и прессуют с образованием таблеток приблизительно 6 мм в диаметре, которые вогнуты с обеих сторонах.

Пример 33

Жевательные таблетки, каждая из которых содержит 75 мг активного ингредиента, могут быть приготовлены следующим образом:

Состав (на 1000 таблеток)

Активный ингредиент - 75,0 г

Маннит - 230,0 г

Лактоза - 150,0 г

Тальк - 21,0 г

Глицин - 12,5 г

Стеариновая кислота - 10,0 г

Сахарин - 1,5 г

5% Раствор желатина - Достаточное количество

Твердые ингредиенты сначала продавливают через сито с диаметром отверстий 0,25 мм. Маннит и лактозу смешивают, гранулируют с добавлением раствора желатина, продавливают через сито с диаметром отверстий 2 мм, сушат при 50°C и снова продавливают через сито с диаметром отверстий 1,7 мм. Активный ингредиент, гранулы и сахарин тщательно смешивают, добавляют маннит, гранулы лактозы, стеариновую кислоту и тальк, и все тщательно смешивают и прессуют с образованием таблеток приблизительно 10 мм в диаметре, которые вогнуты с обеих сторон и имеют канавку для разлома на верхней стороне.

Пример 34

Таблетки, каждая из которых содержит 10 мг активного ингредиента, могут быть

приготовлены следующим образом:

Состав (на 1000 таблеток)

Активный ингредиент - 10,0 г

Лактоза - 328,5 г

Кукурузный крахмал - 17,5 г

Полиэтиленгликоль 6000 - 5,0 г

Тальк - 25,0 г

Стеарат магния - 4,0 г

Деминерализованная вода - Достаточное количество

Твердые ингредиенты сначала продавливают через сито с диаметром отверстий 0,6 мм. Затем активный ингредиент, лактозу, тальк, стеарат магния и половину крахмала тщательно смешивают. Другую половину крахмала суспендируют в 65 мл воды, и эту суспензию добавляют к кипящему раствору полиэтиленгликоля в 260 мл воды. Полученную пасту добавляют к порошкообразным веществам, и все перемешивают и гранулируют, если необходимо, с добавлением воды. Гранулы сушат в течение ночи при 35°C, продавливают через сито с диаметром отверстий 1,2 мм и прессуют с образованием таблеток приблизительно 10 мм в диаметре, которые вогнуты с обеих сторон и имеют канавку для разлома на верхней стороне.

Пример 35

Желатиновые капсулы для заполнения сухим веществом, каждая из которых содержит 100 мг активного ингредиента, могут быть приготовлены следующим образом:

Состав (на 1000 таблеток)

Активный ингредиент - 100,0 г

Микрокристаллическая целлюлоза - 328,5 г

Лаурилсульфат натрия - 2,0 г

Стеарат магния - 8,0 г

Лаурилсульфат натрия просеивают в активный ингредиент через сито с шириной отверстий 0,2 мм, и два компонента тщательно смешивают в течение 10 мин. Затем добавляют микрокристаллическую целлюлозу через сито с шириной отверстий 0,9 мм, и все вновь тщательно смешивают в течение 10 мин. Наконец, стеарат магния добавляют через сито с шириной отверстий 0,8 мм и после смешивания в течение последующих 3 мин смесь вводят порциями по 140 мг каждая в желатиновые капсулы для заполнения сухим веществом размера 0, имеющим вытянутую форму.

Пример 36

0,2% инъекционный раствор или раствор для вливаний может быть приготовлен, например, следующим образом:

Активный ингредиент - 5,0 г

Хлорид натрия - 22,5 г

Фосфатный буфер pH 7,4 - 2,0 г

Деминерализованная вода - До 2500,0 мл

Активный ингредиент растворяют в 1000 мл воды и фильтруют через микрофильтр или суспендируют в 1000 мл H₂O. Добавляют буферный раствор и все доводят до 2500 мл водой. Для приготовления стандартных лекарственных форм в стеклянные ампулы вводят порции по 1,0 или 2,5 мл каждая (каждая содержит соответственно 2,0 или 5,0 мг активного ингредиента).

Пример 37

Получение E- и Z-2-[3-циклопентилокси-4-метоксифенил]-2-фенилакрилонитрила

Раствор диэтилцианометилфосфоната

(0,3 г, 1,86 ммоль) и тетрагидрофурана (10 мл) охладили на ледяной бане, и по каплям добавили раствор

литийгексаметилдисилилазида (1,43 мл 1,3н. раствора в тетрагидрофуране (ТГФ)). Оранжевый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение получаса. Добавили суспензию

3-циклопентилокси-4-метоксибензофенона

(0,5 г, 1,69 ммоль) и 5 мл тетрагидрофурана,

и реакционную смесь оставили

перемешиваться при комнатной температуре

в течение 21 ч. Реакционную смесь влили в 10

мл воды и экстрагировали метилхлоридом

(2 x 10 мл). Объединенные органические

фазы промывали 10 мл воды, сушили

(MgSO₄), фильтровали, и фильтрат

упаривали до оранжевого масла. Сырой

продукт подвергали флэш-хроматографии

(SiO₂/CH₂Cl₂) с получением 0,41 г (76%

теоретически) E- и Z-

2-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-фен

илакрилонитрила: Т.пл. 90,6-93°C. Анализ:

(теоретически) C, 78,97; H, 6,63; N, 4,39;

(обнаружено) C, 78,85; H, 6,59; N, 4,31.

Способ подсчета клеток с использованием гемацитометра (hemacytometer)

Цель: целью данной процедуры является

определение клеточной плотности в культуре.

В культуре клеток всегда имеется некоторое

количество мертвых клеток; жизнеспособные

и нежизнеспособные клетки можно отличить,

используя краситель трипановый синий и

гемацитометр. Живые клетки в отличие от

мертвых не поглощают краситель.

Необходимое время: 5 мин для двух

подсчетов клеток

Методика:

1. Перенести 200 мкл клеточной суспензии в 15 мл пробирку для центрифугирования.

2. Добавить 300 мкл забуференного

фосфатом физиологического раствора (PBS)

и 500 мкл раствора трипанового синего к

клеточной суспензии (до фактора

разбавления 5) в пробирку для

центрифугирования. Тщательно перемешать

и дать постоять от 5 до 15 мин. Внимание:

если клетки подвергать воздействию

трипанового синего в течение длительного

промежутка времени, жизнеспособные клетки

могут начать поглощать краситель, так же как

и нежизнеспособные, поэтому необходимо

провести подсчет клеток в течение 1 ч после

добавления раствора красителя.

3. После покрытия покровным стеклом,

перенести небольшое количество суспензии

трипанового синего и клеток в камеру

гемацитометра при помощи пастеровской

пипетки. Это осуществляется осторожным

касанием края покровного стекла кончиком

пипетки и наполнением камеры путем

капиллярного воздействия. Камеры не

должны быть переполнены или недолиты.

4. Подсчитать все клетки

(нежизнеспособные клетки окрасятся в синий

цвет, жизнеспособные клетки останутся

непрозрачными) в центральном квадрате 1 мм

и четырех угловых квадратах. Выполнить

отдельный подсчет жизнеспособных и

нежизнеспособных клеток по диаграмме

внизу. Если больше 25% клеток являются

нежизнеспособными, культура не

поддерживается на соответствующем

количестве среды; реинкубировать клетки и

отрегулировать объем среды в зависимости

от скопления клеток и внешнего вида среды. Хорошо растущая культура будет иметь много клеточных скоплений и изменять цвет среды от оранжевого до желтого в течение нескольких дней (количество среды увеличивается). В плохо растущей культуре мало скоплений клеток, и цвет среды не станет желтым (он может даже стать розовым, при этом объем среды уменьшается). Клетки могут быть заморожены, если более 75% из них являются жизнеспособными. Внимание: если более 10% клеток являются ассоциированными, повторить всю процедуру и удостовериться, что клетки диспергированы при помощи пипетки в первоначально клеточной суспензии, а также в суспензии трипанового синего. Если в 25 квадратах наблюдается менее 20 или более 100 клеток, повторить процедуру, доведя до соответствующего фактора разбавления. Повторить подсчет, используя другую камеру гемацитометра.

Каждый квадрат гемацитометра (с покровным стеклом) имеет полный объем $0,1\text{мм}^3$ или 10^{-4}см^3 . Так как 1 см^3 равен 1 мл, последующие клеточные концентрации на 1 мл (и общее число клеток) будут определены с использованием следующих подсчетов.

Число клеток на мл=среднее число на квадрат $\times$ фактор разведения $\times 10^4$ (подсчитано 10 квадратов).

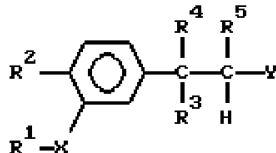
Пример: если среднее число на квадрат 45 клеток $\times 5 \times 10^4 = 2250000$ или $2,25 \times 10^6$ клеток/мл.

Общее число клеток=количество клеток на мл $\times$ первоначальный объем жидкости, из которого получили образец клеток.

Пример: $2,25 \times 10^6$ (клетки на мл) $\times 10$ мл (первоначальный объем) $= 2,25 \times 10^7$ клеток.

Формула изобретения:

1. Соединение формулы



в которой X представляет собой -O- или $-(C_nH_{2n})-$, в котором n имеет значение 0, 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой алкил, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, или моноциклоалкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода,

R^2 представляет собой водород, низший алкил или низший алкокси;

R^3 представляет собой (1) фенил или нафталин, незамещенный или замещенный одним или более чем одним заместителем, каждым независимо выбранным из нитро, галогено, amino, amino, замещенного алкилом, содержащим 1-5 атомов углерода, алкила, содержащего вплоть до 10 атомов углерода, циклоалкила, содержащего вплоть до 10 атомов углерода, алкокси, содержащего вплоть до 10 атомов углерода, циклоалкокси, содержащего вплоть до 10 атомов углерода, фенила или метилendioкси; (2) пиридин;

каждый из R^4 и R^5 , взятый отдельно, представляет собой водород, или R^4 и R^5 ,

взятые вместе, представляют собой углерод-углеродную связь;

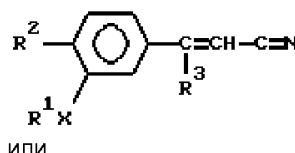
Y представляет собой $-COZ$, $-C \equiv N$ или низший алкил, содержащий от 1 до 5 атомов углерода;

Z представляет собой $-OH$, N^6R^6 , $-R^7$ или $-OR^7$; R^6 представляет собой водород или низший алкил; и R^7 представляет собой алкил.

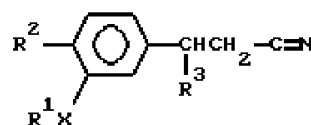
2. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой алкил или моноциклоалкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода; X представляет собой $-(CH_2)_n-$ или $-O-$, где $n = 0, 1, 2$ или 3; R^2 представляет собой водород, низший алкил или низший алкокси; и R^4 , R^5 , Y, Z, R^6 и R^7 являются такими, как здесь определено.

3. Соединение по п. 1, в котором R^3 представляет собой фенил или нафталин, незамещенный или замещенный одним или более чем одним заместителем, каждым независимо выбранным из нитро, галогено, amino, amino, замещенного алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода, алкила или циклоалкила, содержащего от 1 до 10 атомов углерода, алкокси или циклоалкокси, содержащего от 1 до 10 атомов углерода.

4. Соединение по п. 1, которое представляет собой нитрил формулы



или



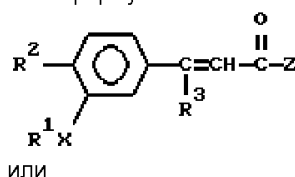
где X представляет собой -O- или $-(C_nH_{2n})-$, в котором n имеет значение 0, 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой алкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, или моноциклоалкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода;

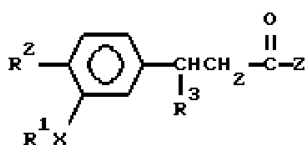
R^2 представляет собой водород, низший алкил или низший алкокси; и

R^3 представляет собой фенил или нафтил, незамещенный или замещенный одним или более чем одним заместителем, каждым независимо выбранным из нитро, галогено, amino, amino, замещенного алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода, алкила или циклоалкила, содержащего от 1 до 10 атомов углерода, алкокси или циклоалкокси, содержащего от 1 до 10 атомов углерода.

5. Соединение по п. 1, которое представляет собой производное алкановой кислоты формулы



или



где X представляет собой -O- или $-(C_nH_{2n})-$, в котором n имеет значение 0, 1, 2 или 3,

R^1 представляет собой алкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода, или моноциклоалкил, содержащий вплоть до 10 атомов углерода;

R^2 представляет собой водород, низший алкил или низший алкокси;

R^3 представляет собой фенил или нафтил, незамещенный или замещенный одним или более чем одним заместителем, каждым независимо выбранным из нитро, галогено, amino, замещенного алкилом, содержащим от 1 до 5 атомов углерода, алкила или циклоалкила, содержащего от 1 до 10 атомов углерода, алкокси или циклоалкокси, содержащего от 1 до 10 атомов углерода; и

Z представляет собой -OH, $-N^6R^6R^7$ или $-OR^7$, в которых R^6 представляет собой водород или низший алкил, и R^7 представляет собой алкил.

6. Соединение по п. 1 которое представляет собой

3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)акрилонитрил;

3,3-бис-(3-этоксифенил)акрилонитрил;

метилэфир

3,3-бис-(3-этоксифенил)-пропеновой кислоты;

метилэфир

3-(3-этоксифенил)-3-фенилпропеновой кислоты;

3-(3-пропокси-4-метоксифенил)-3-фенилакрилонитрил;

3-(3-этоксифенил)-3-фенилакрилонитрил;

3,3-бис-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)акрилонитрил;

метилэфир

3-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-3-фенилпропеновой кислоты;

3-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-3-фенилакрилонитрил;

3-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-3-фенилпропен;

1-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-1-фенилпропан;

3-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-3-фенилпропаннитрил;

метилэфир

3-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-3-фенилпропановой кислоты;

3-(3-этоксифенил)-3-фенилпропаннитрил;

метилэфир

3-(3-этоксифенил)-3-фенилпропановой кислоты;

3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)пропаннитрил;

3,3-бис-(3-этоксифенил)пропаннитрил;

3-(3,4-диметоксифенил)-3-фенилакрилонитрил;

3-(3-этоксифенил)-3-нафтилпропаннитрил;

3-(3,4-диметоксифенил)-3-фенилпропан

трил или

3-(3,4-диметоксифенил)-3-(3-этоксифенил)пропаннитрил.

7. Соединение по п. 1, которое представляет собой

4,4-бис-(3,4-диметоксифенил)-бут-3-ен-2-он;

4-(3,4-диметоксифенил)-4-(3-этоксифенил)бут-3-ен-2-он;

4-(3,4-диметоксифенил)-4-фенилбут-3-ен-2-он;

4-(3,4-диметоксифенил)-4-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)бут-3-ен-2-он;

4-(3-этоксифенил)-4-(4-пиридил)бут-3-ен-2-он;

4-(3-этоксифенил)-4-(4-пиридил)бутан-2-он;

4-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-4-(4-пиридил)бут-3-ен-2-он;

4-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-4-(4-пиридил)бутан-2-он;

3-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-3-(4-пиридил)проп-2-еновой кислоты;

метилэфир

3-(3-этоксифенил)-3-(4-пиридил)проп-2-еновой кислоты;

метилэфир

3-(3-этоксифенил)-3-(4-пиридил)пропановой кислоты;

3-(3-этоксифенил)-3-(4-пиридил)пропаннитрил;

3-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-3-(4-пиридил)проп-2-еннитрил;

3-(3-циклопентокси-4-метоксифенил)-3-(4-пиридил)пропаннитрил;

4,4-бис-(3,4-диметоксифенил)бутан-2-он;

4-(3,4-диметоксифенил)-4-(3-этоксифенил)бутан-2-он;

4,4-бис-(3-этоксифенил)бут-3-ен-2-он;

1-(3,4-диметоксифенил)-1-(3-этоксифенил)пентан-3-он;

1-(3,4-диметоксифенил)-1-(3-этоксифенил)пент-1-ен-3-он;

1,1-бис-(3,4-диметоксифенил)пентан-3-он;

3-(3,4-диметоксифенил)-3-(3-этоксифенил)-проп-2-енамид;

3,3-бис-(3-этоксифенил)проп-2-енамид;

3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)проп-2-енамид;

3,3-бис-(3-этоксифенил)пропана

мид;

3,3-бис-(3,4-диметоксифенил)пропана

мид;

3-(3,4-диметоксифенил)-3-(3,4-метилendioксифенил)проп-2-еннитрил;

3-(4-аминофенил)-3-(3,4-диметоксифенил)проп-2-еннитрил; или

3-(4-аминофенил)-3-(3-этоксифенил)проп-2-еннитрил.

8. Способ снижения уровней фосфодиэстераз, $TNF\alpha$ и $NF\kappa B$ у млекопитающих, при котором млекопитающему вводят количество соединения по п. 1, которое эффективно, чтобы ингибировать по меньшей мере одно из ферментативное действие фосфодиэстеразы, уровень $TNF\alpha$ и перенос $NF\kappa B$ в ядро.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 в количестве, эффективном при однократной или многократной дозировке для ингибирования

по меньшей мере одного из: ферментативного действия фосфодиэстеразы, уровня TNF α и

переноса NF κ B в ядро, в комбинации с фармацевтическим носителем.

5

10

15

20

25

30

35

40

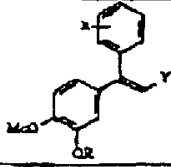
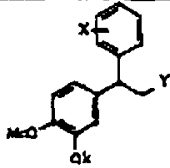
45

50

55

60

RU 2 1 8 8 8 1 9 C 2

			TNF α ¹ ИК ₅₀ (мкМ)	ФДЭIV ² ИК ₅₀ (мкМ)
X	Y	R		
H	CONH ₂	CH ₂ CH ₃	2.28	0.644
3-NO ₂	CN	CH ₃	0.78	0.556
4-NHAc	CN	CH ₂ CH ₃	2.69	1.63
4-NO ₂	CN	CH ₃	2.6	1.99
H	CN	C ₅ H ₉ ³	3.7	0.377
H	CO CH ₃	CH ₃	80.1	10.8
H	CO CH ₃	CH ₂ CH ₃	0.841	0.125
4-NHAc	CO CH ₃	C ₅ H ₉ ³	0.35	0.055
3,4-di-OCH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	2.9	2.75
H	CO ₂ H	CH ₂ CH ₃	11	1.38
				
3,4-di-OCH ₃	CN	CH ₃	3.2	0.938
H	CN	CH ₂ CH ₃	4	1.15
H	COCH ₃	CH ₂ CH ₃	1.49	0.251
H	CONHCH ₃	CH ₃	25.5	40.9

1. TNF α - фактор некроза опухоли α
2. ФДЭIV – фосфодиэстераза IV
3. C₅H₉ - циклопентил