(19) **RU** (11) **2 028 292** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 D 213/55, A 61 K 31/44**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5010111/04, 21.11.1991

(30) Приоритет: 22.11.1990 DE P 40371123

(46) Дата публикации: 09.02.1995

(56) Ссылки: Патент СССР N 1266470, кл.С 07D213/55, 1982.Патент СССР N 1301312, кл. С 07D213/55, 1983.Патент СССР N 1424731, кл. С 07D213/55, 1984.

(71) Заявитель:
Др. Карл Томэ ГмбХ (DE)

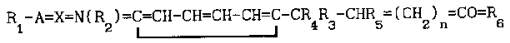
(72) Изобретатель: Райнер Зойка[DE], Вольфганг Эйзерт[DE], Томас Мюллер[DE], Иоганнес Вейзенберг[DE]

(73) Патентообладатель:
Др. Карл Томэ ГмбХ (DE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИЛА, СМЕСЬ ИХ ИЗОМЕРОВ, ИЛИ ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ИЗОМЕРЫ, ИЛИ ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПЕРЕНОСИМЫЕ АДДИТИВНЫЕ СОЛИ, ОБЛАДАЮЩИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Сущность изобретения: продукт - производные пиридила ф-лы (см.рисунок), где А-связь, C_3-C_4 циклоалкилен C_3-C_4 циклоалкилиден где одна группа $-CH_2-$ может быть замещена группой $-CCl_2-$ C_2-C_3 алкилен одно- или многократно ненасыщенный, $-R_7CR_8-$ $-O-R_7CR_8-$ NR_9 где R-HOH, фенил, C_1-C_3 алкил R_8 -H, C_1-C_3 алкил R_9 -H, C_1-C_3 алкил фенил; X-C(O)-, -C(S)-, $-SO_2$; R_1 C_1-C_4 -алкил замещенный или нет фенилом, C_5-C_7 циклоалкил, C_6H_5 нафтил, бифенилил, дифенилметил, индолил, тиенил, хлортиенил, бромтиенил; если А-не представляет собой связь - бензоил, бензолсульфонил, замещенный или нет заместителями из группы, включающей F, Cl, Br, C_1-C_4 -алкоксил, C_1-C_4 алкил, CF_3 HOOC, NH_2 NO_2 R_2 -H, C_1-C_4 - алкил R_3 -пиридил; R_4 R_5 -H или вместе связь C-C; R_6 -OH, C_1-C_3 алкоксил; n = 2, 3, 4. 1 табл.



RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

(19) **RU** (11) **2 028 292** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 D 213/55, A 61 K 31/44**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 5010111/04, 21.11.1991

(30) Priority: 22.11.1990 DE P 40371123

(46) Date of publication: 09.02.1995

(71) Applicant:
Dr. Karl Tomeh GmbKh (DE)

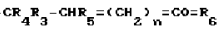
(72) Inventor: Rajner Zojka[DE], Vol'fgang Ehjzert[DE], Tomas Mjuller[DE], logannes Vejzenberg[DE]

(73) Proprietor:
Dr. Karl Tomeh GmbKh (DE)

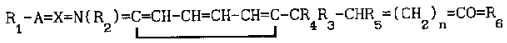
(54) DERIVATIVES OF PYRIDYL, MIXTURE OF THEIR ISOMERS, OR INDIVIDUAL ISOMERS, OR THEIR PHYSIOLOGICALLY TOLERATED ADDITIVE SALTS SHOWING BIOLOGICAL ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: derivatives of pyridyl of the formula



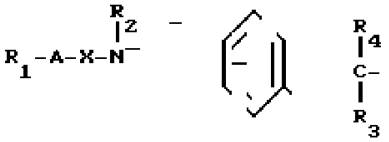
where A - bond, C_3-C_4-cycloalkylene, C_3-C_4-cycloalkylene where one group $-CH_2-$ can be substituted with group $-CCl_2-$, C_2-C_3-alkylene which is mono- or multiple saturated, $-R_7CR_8-$, $-O-R_7CR_8-$, NR_9 where R_7 - H, OH, phenyl, C_1-C_3-alkyl; R_8 - H, C_1-C_3-alkyl; R_9 - H, C_1-C_3-alkyl, phenyl; X - -C(O)-, -C(S)-, $-SO_2$; R_1 - C_1-C_4-alkyl substituted or not with phenyl, C_5-C_7-cycloalkyl, C_6H_5, naphthyl, biphenylyl, diphenylmethyl, indolyl, thienyl, chlorothienyl, bromothienyl; if A - does not a bond then - benzoyl, benzenesulfonyl substituted or not with substituents from the group involving F, Cl, Br, C_1-C_4-alkoxyl, C_1-C_4-alkyl, CF_3, HOOC-, NH_2, NO_2; R_2 - H, C_1-C_4-alkyl; R_3 - pyridyl; R_4-R_5 - H or together form the bond C-C; R_6 - OH, C_1-C_3-alkoxyl; n = 2, 3, 4. EFFECT: improved method of synthesis indicated above. 1 tbl



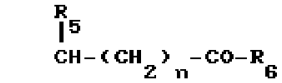
RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

Изобретение относится к новым химическим соединениям с биологической активностью, в частности к производным пиридила общей формулы I



где A - связь,



циклоалкиленовая и циклоалкилиденовая группы, каждая с 3-4 атомами углерода, в которых одна метиленовая группа может быть заменена дихлорметиленовой группой, неразветвленная алкиленовая группа с 2 или 3 атомами углерода, которая может быть одно- или многократно ненасыщенной, группа $-R_7CR_8-$, $-O-R_7CR_8-$ или $-NR_9$, где R_7 - атом водорода, гидроксил, фенил или алкильная группа с 1-3 атомами углерода; R_8 - атом водорода или алкильная группа с 1-3 атомами углерода и R_9 - атом водорода, алкильная группа с 1-3 атомами углерода или фенил; X - карбонильная, тиокарбонильная или сульфонильная группа;

R_1 - алкильная группа с 1-4 атомами углерода, незамещенная или замещенная фенильной группой, циклоалкильная группа с 5-7 атомами углерода, фенил, нафтил, бифенилил, дифенилметил, индолил, тиенил, хлортиенил, бромтиенил, или также, если A не представляет собой связь, - бензоильная и бензолсульфонильная группы, в которых фенильное ядро может быть моно-, ди- или тризамещено одинаковыми или различными заместителями из группы, включающей фтор, хлор или бром, алкоксил с 1-4 атомами углерода и алкил с 1-4 атомами углерода, причем один из заместителей может также означать трифторметил, карбоксил, амино- или нитрогруппу;

R_2 - атом водорода или алкил с 1-4 атомами углерода;

R_3 - пиридил;

R_4 и R_5 - атом водорода или вместе означают дальнейшую углерод-углеродную связь;

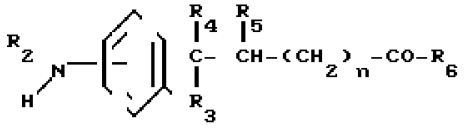
R_6 - гидроксил или алкоксигруппа с 1-3 атомами углерода;

n = 2,3 или 4,

смесям их изомеров или индивидуальным изомерам и их физиологически переносимым аддитивным солям (если R_6 означает гидроксильную группу), которые имеют ценные фармакологические свойства, в частности антитромботическое действие. Кроме того, новые соединения одновременно представляют собой антагонист тромбоксана и ингибитор синтеза тромбоксана и таким образом они также ингибируют эффекты, связанные с воздействием тромбоксана. Кроме того, они также проявляют действие на производство PGE_2 в легких и PGD_2-, PGE_2- и PGF_{2a} в тромбоцитах человека.

Новые соединения можно получать следующими способами.

а) Ацилирование соединения общей формулы II



где R_2-R_6 и n имеют вышеуказанные значения, соединением общей формулы III

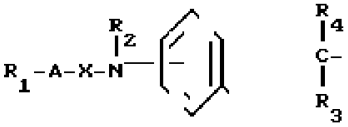
R_1-A-X-Z_1 где R_1 имеет вышеуказанные значения;

Z_1 - нуклеофильная удаляемая группа, как например, атом галогена или алкоксигруппа, например, атом хлора или брома, метокси- или этоксигруппа, или Z_1 вместе с R_9 означают дальнейшую углерод-азотную связь, если A означает группу $-NR_9-$ и X-карбонильную и тиокарбонильную группы.

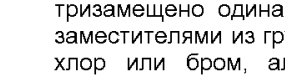
Реакцию предпочтительно проводят в среде растворителя, такого, как, например, метанол, этанол, смесь воды и метанола, диоксан, тетрагидрофуран или хлороформ, в случае необходимости в присутствии связывающего кислоту средства, как карбоната калия, триэтиламина или пиридина, причем триэтиламин и пиридин можно также использовать в качестве растворителя. Реакцию целесообразно проводить 0-50°C, предпочтительно при комнатной температуре.

б) Для получения соединений общей формулы I, в которой R_6 означают гидроксил:

Снятие защитного радикала с соединения общей формулы IV



где R_1-R_5, A, X и n



имеют вышеуказанные значения;

Z_2 - удаляемая гидролизом, термолизом или гидрогенолизом защитная группа для карбоксильной группы или ее функциональное производное, отщепляемое гидролизом, термолизом или гидрогенолизом.

В качестве гидролизуемых групп можно использовать, например, такие функциональные производные карбоксигруппы, как, например, незамещенные или замещенные амиды, сложные эфиры, сложные тиоэфиры, сложные ортоэфиры, простые иминоэфиры, амидины или ангидриды, нитрильную группу, эфирные группы, как, например, метокси-, этокси-, трет-бутокси- и бензилоксигруппы или лактоны, в качестве поддающихся термолизу групп - например, сложный эфир с третичными спиртами, как, например, сложный трет-бутиловый эфир, а в качестве отщепляемого гидрогенолизом остатка - например, аралкильные группы, как, например, бензил.

Гидролиз целесообразно проводить или в присутствии кислоты, как, например, соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты или трихлоруксусной кислоты или в присутствии основания, как, например, гидроокиси натрия или калия в среде пригодного растворителя, такого, как например, вода, смесь воды и метанола, этанол, смесь воды и этанола, смесь воды и изопропанола или диоксана, при (-10)-(+120) °C, например, при температуре от

RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

комнатной температуры до температуры кипения реакционной смеси.

Если, например, соединение формулы IV содержит нитрильную или аминокарбонильную группу, то эту группу можно переводить в карбоксильную группу путем обработки 100%-ной фосфорной кислотой при 100-180°С, предпочтительно при 120-160°С, или же нитритом, например, нитритом натрия, в присутствии кислоты, как, например, серной кислоты, причем серную кислоту целесообразно использовать одновременно в качестве растворителя.

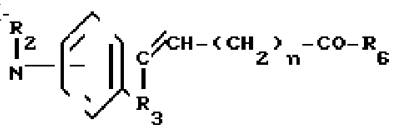
Если, например, соединение формулы IV содержит амидную группу, как, например, диэтиламинокарбонильную или пиперидинокарбонильную группу, то это группу можно пародить в карбоксильную группу гидролизом при (-10)-(+120)°С, например, при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси, в присутствии кислоты, как, например, соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты или трихлоруксусной кислоты или же в присутствии основания, как, например, гидроокиси натрия или калия в среде пригодного растворителя, как, например, воды, смеси воды и метанола, этанола, смеси воды и этанола или изопропанола или диоксана.

Если, например, соединение общей формулы IV содержит трет-бутилоксикарбонильную группу, по трет-бутильную группу можно отщеплять путем термолиза при 40-100°С, в случае необходимости в среде инертного растворителя, такого, как, например, метиленхлорид, хлороформ, бензол, толуол, тетрагидрофуран или диоксан и предпочтительно в присутствии каталитического количества кислоты, как например, п-толуолсульфокислоты, серной кислоты, фосфорной и полифосфорной кислот. Термолиз предпочтительно проводят при температуре кипения используемого растворителя, например, при 40-100°С.

В случае, если соединение формулы IV содержит бензилокси- или бензилоксикарбонилгруппу, то бензильную группу можно отщеплять путем гидрогенолиза при 0-50°С, например, при комнатной температуре, и давлении водорода 1-5 бар в среде пригодного растворителя, такого, как например, метанол, этанол, смесь метанола и воды, смесь этанола и воды, ледяная уксусная кислота, сложный этиловый эфир уксусной кислоты, диоксан или диметилформамид.

в) Для получения соединений общей формулы I, где R_4 и R_5 - атом водорода:

Гидрирование соединения общей формулы V

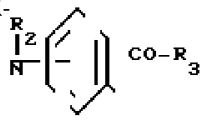
R_1-A-X-

где R_1-R_3, R_6, A, X и n имеют вышеуказанные значения.

Гидрирование осуществляют каталитически возбужденным водородом, например, водородом в присутствии катализатора гидрирования, как, например, никеля Ренея, палладия, палладия на угле, платины или платины на угле, при давлении водорода 1-5 бар, или водородом в момент выделения, например, обработкой железом в присутствии соляной кислоты, цинком в присутствии ледяной уксусной кислоты, дихлоридом олова в присутствии соляной кислоты или сульфатом железа (II) в присутствии серной кислоты, при 0-50°С, предпочтительно при комнатной температуре, в среде пригодного растворителя, такого, как, например, метанол, этанол, диоксан, сложный, этиловый эфир уксусной кислоты или ледяная уксусная кислота. Однако каталитическое гидрирование можно также осуществлять стереоселективно в присутствии пригодного катализатора. При этом имеющуюся в случае необходимости в радикале R_1 нитрогруппу можно также подвергать одновременному восстановлению или имеющийся в радикале R_1атомом хлора или брома может быть заменен атомом водорода.

г) Для получения соединений общей формулы I, где R_4 и R_5 вместе означают углерод-углеродную связь.

Взаимодействие соединения общей формулы VI

R_1-A-X- где R_1-R_3, A и X

имеют вышеуказанные значения, с соединением общей формулы VII

W-CH_2-(CH_2)n-CO-R_6 где R_6 и n имеют вышеуказанные соединения и W - галогенид трифенилфосфония, галогенангидрид диалкилфосфоновой кислоты или галогенид магния, с последующей, в случае необходимости, дегидратацией.

Взаимодействие предпочтительно проводят при температуре от -30 до 100 °С, предпочтительно при температуре от -20 до 25°С в среде пригодного растворителя, такого, как, например, диметилформамид, тетрагидрофуран, диоксан или диметилформамиде.

Если W означает галогенид трифенилфосфония, то реакцию особенно предпочтительно проводят в присутствии основания, как, например, трет-бутилата калия или гидрида натрия.

Если при взаимодействии соединения формулы (VI) с соединением формулы (VII), где W - галогенид магния, гидроксильная группа не отщепляется от сначала образовавшегося карбинола во время реакции, то ее снятие осуществляют при 0-120°С, например, при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси, в среде пригодного растворителя, такого, как, например, этанол, изопропанол или диоксан в присутствии кислоты, как, например, соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты или трихлоруксусной кислоты или в присутствии основания, как, например, гидроокиси натрия или гидроокиси калия.

Соединение формулы I, где R_2 - атом водорода, можно переводить в соответствующее соединение формулы I, где R_2 - алкильная группа, путем алкилирования. Кроме того, соединение формулы I, где R_6-гидроксильная группа, можно переводить

RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

посредством этерификации в соответствующее соединение формулы I, в котором R_6 - алкоксигруппа.

Последующее алкилирование предпочтительно осуществляют в среде растворителя, такого, как, например, метиленхлорид, тетрагидрофуран, диметилформамид или диметилсульфоксид в присутствии алкилирующего агента, такого, как, например, метилйодид, диметилсульфат, этилбромид, н-пропилбромид или изопропилбромид, в случае необходимости в присутствии связывающего кислоту средства, такого, как, например, карбонат калия при 0-70°С, предпочтительно 20-50°С.

Последующую этерификацию или последующее амидирование целесообразно осуществляют в среде растворителя, например, в избытке используемого спирта, как, например, метанола, этанола или изопропанола, или используемого амина, как, например, аммиака, метиламина, н-пропиламина или диметиламина, в присутствии активирующего кислоту средства, как, например, тионилхлорида или хлористого водорода, при 0-180°С, предпочтительно при температуре кипения реакционной смеси.

Получаемые соединения формулы I можно также разделять на их энантиомеры. Так, например, получаемые соединения формулы I, содержащие только один оптически активный центр, можно разделять известными приемами на их оптические антиподы, например, путем перекристаллизации из оптически активного растворителя или путем взаимодействия с образующим соль с рацемическим соединением оптически активным веществом, в частности основаниями, и разделения получаемых при этом смеси солей, например, на основе их различной растворимости, на диастереомерные соли, из которых можно получать свободные антиподы путем воздействия пригодных средств. В качестве особенно пригодных оптически активных оснований можно назвать, например, D- и L-формы α-фенил-этиламина или цинхонидина.

Кроме того, получаемые соединения формулы I, имеющие по меньшей мере 2 асимметричных атома углерода, можно разделять на их диастереомеры известными приемами, например, путем хроматографии и/или фракционной кристаллизации, используя их физико-химические различия. Получаемую при этом энантиомерную пару можно затем разделять, как это описано выше, на оптические антиподы. В случае, если соединение общей формулы I содержит два оптически активных атома углерода, то получают соответствующие форму (R R' , S S')- и (R S' , SR').

Кроме того, получаемые соединения формулы I, где R_4 и R_5 вместе означают углерод-углеродную связь, можно переводить на их цис- и транс-изомеры известными приемами, например, путем хроматографии, например, на силикагеле, или путем кристаллизации.

Кроме того, если получаемые новые соединения формулы I, содержат карбоксигруппу, то их можно переводить в аддитивные соли с неорганическими или органическими основаниями, в частности в физиологически переносимые аддитивные соли при их фармацевтическом использовании. При этом в качестве оснований можно использовать гидроокись натрия, гидроокись калия, циклогексиламин, этаноламин, диэтаноламин и триэтаноламин.

Используемые в качестве исходных веществ соединения формул II-VII получают известными из литературы способами или же они известны из литературы.

Используемое в качестве исходного вещества соединение формулы II получают путем ацилирования по Фиделью-Крафтсу соответствующего N-ациламиносоединения, с последующим деацилированием и, в случае необходимости, восстановлением, гидролизом и/или этерификацией или же путем взаимодействия соответствующего магний- или литийсодержащего соединения с соответственно замещенным пиридином, как, например, 3-циано-пиридином, пиридин-3-альдегидом или производным пиридин-3-карбоновой кислоты и последующего, в случае необходимости, окисления.

Используемые в качестве исходных веществ соединения формул IV, V и VI получают путем взаимодействия соответствующего аминосоединения с соответствующим галогенидом.

Используемые в качестве исходных веществ соединения формулы VII получают путем взаимодействия соответствующей галогенкарбоновой кислоты с трифенилфосфином или сложным эфиром триалкилфосфоновой кислоты.

Как уже указывалось выше, новые соединения и их физиологически переносимые аддитивные соли с неорганическими или органическими основаниями имеют ценные фармакологические свойства, в частности антитромботические действия и задерживающее агрегацию тромбоцитов действие. Кроме того, они представляют собой также антагонисты тромбоксана и ингибиторы синтеза тромбоксана, причем следует обратить внимание на то, что соединения формулы (I) одновременно имеют указанные действия. Наряду с указанными действиями они также оказывают влияние на производство $ПГЕ_2$ в легких и на производство $ПГД_2$, $ПГЕ_2$ и $ПГФ_{2\alpha}$ в тромбоцитах человека.

Биологические свойства соединений А-Г исследовались нижеследующими методами.

А= (-)-5Е-6-[4-(Z-2-4-хлорфенил)-циклопропил-1-карбоксамидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота,

Б= 5Е-6-[3-(3-4-хлорфенил)-пропиониламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота

В=5Е-6-[3-(3-(4-хлорфенил)-тиоуреидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Г= 5Е-6-[3-(3-(2,4-дихлорфенил)-1-метил-тиоуреидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

1. Антитромботическое действие.

Методика.

Методом Борна и Кросса в богатой кровяными пластинками плазме здоровых испытуемых измеряют агрегацию тромбоцитов. Для обеспечения антикоагуляционного действия к крови прибавляют цитрат натрия (3,14 %) в

RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

объемном соотношении 1:10.

Индуцируемая коллагеном агрегация.

Уменьшение оптической плотности суспензии тромбоцитов фотометрически измеряют и регулируют после добавления вызывающего агрегацию вещества. По углу наклона кривой плотности делают вывод на скорость агрегации. Точка кривой, на которой установлено наибольшее пропускание света, служит для определения оптической плотности.

Количество коллагена выбирают по возможности незначительно так, чтобы получать необратимо проходящую кривую. Перед добавлением коллагена плазму вместе с веществом инкубируют при 37°C в течение 10 мин. По полученным данным измерения графически определяют эффективную дозу $ЭД_{50}$, относящуюся к 50%-ному изменению оптической плотности, т.е. задержки агрегации.

2. Тромбоксан-антагонистическое действие.

Венозную кровь человека антикоагулируют с помощью 13 мМ цитрата натрия и в течение 10 мин при 170 g центрифугируют. Надосадочную, богатую тромбоцитами плазму для удаления плазменных протеинов пропускают через колонку, содержащую ионит марки сефароз 2B. Аликвоты полученной суспензии тромбоцитов вместе с испытуемым веществом, лигандом (3H-маркированным) и маркером (14C-маркированным) в течение 60 мин при комнатной температуре инкубируют и затем в течение 20 с при 10 000 g отделяют центрифугированием. Надосадочную жидкость отводят и остаток растворяют в гидроокиси натрия. 3H-активность в надосадочной жидкости соответствует свободному лиганду, 14C указывает концентрацию маркера. 3H в остатке соответствует связанному лиганду, 14C используют для коррекции лиганда во внеклеточном пространстве. По значениям связывания для различных концентраций используемого вещества определяют после повторения кривую вытеснения и 50%-ную концентрацию торможения ($КТ_{50}$).

3. Определение задерживающего действия на синтез тромбоксана.

Венозную кровь человека антикоагулируют 13 мМ цитрата натрия в течение 10 мин при 170 g центрифугируют. Надосадочную богатую тромбоцитами плазму для удаления плазменных протеинов пропускают через колонку, содержащую ионит марки сефароз 2B. Аликвоты полученной суспензии тромбоцитов вместе с испытуемым веществом или растворителем в качестве контроля в течение 10 мин при комнатной температуре инкубируют и после добавления 14C-маркированной арахидоновой кислоты инкубацию продолжают в течение 10 мин. После прекращения и инкубации добавлением 50 мл лимонной кислоты трижды экстрагируют 500 мл сложного этилового эфира уксусной кислоты и соединенные экстракты подвергают продувке азотом. Остаток поглощают в сложном этиловом эфире уксусной кислоты, наносят на тонкослойную пленку и разделяют с помощью смеси хлороформа, метанола, этилового эфира уксусной кислоты и воды в объемном соотношении 90:8:1:0,8. Высушенные тонкослойные пленки на 3 дня кладут на рентгеновскую пленку, проявляют авторадиограмму и с ее помощью маркируют активные зоны на пленке. После вырезания определяют активность с помощью сцинтилляционного счетчика и вычисляют задержку образования ТХВ2. $КТ_{50}$определяют путем линейной интерполяции.

В таблице приведены полученные значения.

4. Острая токсичность.

Острая токсичность исследуемых веществ определялась на группах по 10 мышей в каждой группе после оральной дачи разовой дозы 2 50 мг/кг (время наблюдения: 14 дней). При этой дозе не умерло ни одно подопытное животное.

По их фармакологическим свойствам новые соединения и их физиологически переносимые аддитивные соли пригодны для лечения и профилактики тромбоэмболических заболеваний, таких как инфаркт миокарда, церебральный инфаркт, временной ишемический приступ, скоропроходящий амауроз, для профилактики артериосклероза и для профилактики от метастазирования, а также для лечения ишемии, астмы и аллергий.

Новые соединения и их физиологически переносимые аддитивные соли также полезны при лечении заболеваний, при которых играет роль связанная с воздействием тромбоксана констрикция или связанная с воздействием PGE_2дилятация капилляров, например, при легочной гипертензии. Кроме того, новые соединения можно применять для уменьшения степени тяжести отторжения трансплантата, для уменьшения ренальной токсичности веществ, таких как циклоспорин, для лечения заболеваний почек, в частности для терапии или профилактики изменений почек в связи с гипертензией, системной волчанкой или запором мочеточника и при состояниях шока в связи с сепсином, травмой или ожогами.

Необходимая для получения соответствующего действия дозировка целесообразно составляет 2-3 раза в день 0,3-4 мг/кг, предпочтительно 0,3-2 мг/кг массы тела. Для этого новые соединения формулы I в случае необходимости в комбинации с другими активными веществами можно врабатывать вместе с одним или несколькими инертными обычными носителями и/или разбавителям, как, например, кукурузным крахмалом, молочным сахаром, сахаром-сырцом, микрокристаллической целлюлозой, стеаратом магния, поливинилпирролидоном, лимонной кислотой, винной кислоты, водой, смесью воды и этанола, или глицерина, или сорбита, или полиэтиленгликоля, пропиленгликолем, цетилстеариловым спиртом, карбоксиметилцеллюлозой или содержащими жир веществами, как, например, отвержденным жиром или их пригодными смесями, в обычные галенические препараты, как, например, таблетки, драже, капсулы, порошки, суспензии или суппозитории.

Нижеследующие примеры иллюстрируют получение новых производных пиридила.

Пример 1. 6-[4-(4-Метилбензолсульфониламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Смесь 3 г сложного метилового эфира

RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

6-(4-аминофенил)-6-(3-пиридидл)-гекс-5-ен-
овой кислоты, 1,9 г хлорангидрида 4-метилбензолсульфокислоты и 5 мл триэтиламина в 100 мл метиленхлорида перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Органическую фазу промывают водой, сгущают и остаток очищают на силикагельсодержащей колонке с применением в качестве элюента сложного эфира уксусной кислоты. Содержащую продукт фракцию сгущают и после добавления смеси 50 мл этанола и 3 мл н. натрового щелока нагревают при 50°С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и нейтрализуют путем добавления лимонной кислоты. Водную фазу экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты, сушат и сгущают. Остаток перекристаллизовывают из смеси сложного этилового эфира уксусной кислоты и диизопропилового эфира.

Выход 53% теории,

Т.пл. 110-111°С.

$C_{24}H_{24}N_2O_4S$ (436,53).

Рассчитано, %: С 66,04; Н 5,54; N 6,42.

Найдено, %: С 65,98; Н 5,74; N 6,25.

Аналогично примеру 1 получают следующие соединения:

6-[4-(4-Фторбензолсульфониламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 95-96°С.

$C_{23}H_{21}FN_2O_4S$ (440,50).

Рассчитано, %: С 62,71; Н 4,81; N 6,36.

Найдено, %: С 62,51; Н 5,02; N 6,15.

6-[4-(4-Хлорбензолсульфониламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 109°-111°С.

$C_{23}H_{21}ClN_2O_4S$ (456,95).

Рассчитано, %: С 60,45; Н 4,63; N 6,13.

Найдено, % : С 60,23; Н 4,83; N 5,96.

6-[4-(4-трифторметилбензолсульфонамино) -фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 116-117°С.

$C_{24}H_{21}F_3N_2O_4S$ (490,50).

Рассчитано, %: С 58,77; Н 4,32; N 5,71.

Найдено, %: С 58,68; Н 4,56; N 5,67.

6-[4-(4-Метоксибензолсульфониламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 129-130°С.

$C_{24}H_{24}N_2O_5S$ (452,53).

Рассчитано, %: С 63,70; Н 5,35; N 6,19.

Найдено, %: С 63,89; Н 5,42; N 6,34.

6-[4-(4-Амино-3,5-дихлорбензолсульфо-ниламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

$C_{23}H_{21}Cl_2N_3O_4S$ (506,41).

Рассчитано, %: С 54,55; Н 4,18; N 8,30.

Найдено, %: С 54,41; Н 4,26; N 8,16.

6-[4-(2-Нафталинсульфониламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 177-178°С.

$C_{27}H_{24}N_2O_4S$ (472,57).

Рассчитано, %: С 68,63; Н 5,12; N 5,93.

Найдено, %: С 68,45; Н 4,92; N 5,87.

6-[4-(2-(5-Хлортиенил)-сульфониламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 139-141°С.

$C_{21}H_{19}ClN_2O_4S_2$ (462,97).

Рассчитано, %: С 54,48; Н 4,14; N 6,05.

Найдено, %: С 54,34; Н 4,06; N 6,20.

6-(4-Бензолсульфониламинофенил)-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 149-151°С.

$C_{23}H_{22}N_2O_4S$ (422,51).

Рассчитано, %: С 65,38; Н 5,25; N 6,63.

Найдено, %: С 65,27; Н 5,10; N 6,57.

6-[4-(1-н-Бутилсульфониламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 65°С.

$C_{21}H_{26}N_2O_4S$ (402,51).

Рассчитано, %: С 62,66; Н 6,51; N 6,96.

Найдено, %: С 62,51; Н 6,69; N 6,84.

6-[3-(4-Хлорбензолсульфониламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 187-188°С.

$C_{23}H_{21}ClN_2O_4S$ (456,95).

Рассчитано, %: С 60,46; Н 4,63; N 6,13.

Найдено, %: С 60,64; Н 4,87; N 5,96.

6-[3-(1-Нафталинсульфониламино)-фе-нил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 208-209°С.

$C_{27}H_{24}N_2O_4S$(472,56).

Рассчитано, %: С 68,63; Н 5,12; N 5,93.

Найдено, %: С 68,48; Н 5,13; N 5,96.

6-[3-(2-Нафталинсульфониламино)-фе-нил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 185-186°С.

$C_{27}H_{24}N_2O_4S$ (472,56).

Рассчитано, %: С 68,63; Н 5,12; N 5,93;

Найдено, %: С 68,50; Н 5,30; N 5,90.

Пример 2.

6-(N-изопропил-4-холрбензолсульфониламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-енова я кислота.

а) Сложный метиловый эфир 6-(4-изопропиламинофенил)-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновой кислоты.

6 г сложного метилового эфира 6-(4-аминофенил)-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновой кислоты 2,7 г изопропилбромида, 5 мл триэтиламина и 0,5 г йодида натрия в 60 мл диметилформамида нагревают при 90°С в течение 18 ч. Реакционную смесь сгущают, остаток поглощают в воде и экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу сгущают и остаток хроматографируют на силикагельсодержащей колонке с использованием в качестве элюента сложного этилового эфира уксусной кислоты.

Выход: 27% теории.

Смола, значение R_f 0,35 (силикагель; смесь метиленхлорида и ацетона в объемном соотношении 9:1).

$C_{21}H_{26}N_2O_4$ (338,45).

Рассчитано, %: С 74,53; Н 7,74; N 8,28.

Найдено, %: С 74,52; Н 7,92; N 8,02.

б)

6-[4-(N-изопропил-4-хлорбензолсульфониламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-ен
оваякислота.

2,6 г сложного метилового эфира 6-(4-изопропиламинофенил)-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновой кислоты, 3,5 г хлорангидрида 4-хлорбензолсульфокислоты и 5 мл триэтиламина в 25 мл дихлорметана перемешивают при комнатной температуре в течение трех дней. Затем органическую фазу промывают водой, сгущают и полученный остаток подвергают омылению натровым щелоком аналогично примеру 1. Выход 41% теории.

Т.пл. 169-170°С.

$C_{26}H_{27}ClN_2O_4S$ (499,03).

Рассчитано, %: С 62,58; Н 5,45; N 5,61.

Найдено, %: С 62,42; Н 5,52; N 5,44.

Пример 3.

RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

7-[4-(4-Хлорбензолсульфониламино)-фенил]-7-(3-пиридил)-гепт-6-ено- вая кислота.

а)

4-(4-Хлорбензолсульфониламино)-фенил-3-пиридил-кетон.

24 г 4-ацетиламинофенил-3-пиридил-кетона в 100 мл 6N соляной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь сгущают и остаток суспендируют в 300 мл метиленхлорида. К этой суспензии последовательно добавляют 21 г хлорангидрида 4-хлорбензолсульфокислоты и 60 мл триэтиламина и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь промывают водой, сушат и сгущают. Остаток очищают на силикагель-содержащей колонке с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и ацетона в объемном соотношении 19:1 и затем перекристаллизовывают из этанола.

Выход 40% теории.

Т.пл. 196°C.

$C_{18}H_{13}ClN_2O_3S$ (372,83).

Рассчитано, %: C 57,99; H 3,51; N 7,51.

Найдено, %: C 57,88; H 3,57; N 7,69.

б)

7-[4-(4-Хлорбензолсульфониламино)-фенил]-7-(3-пиридил)-гепт-6-еновая кислота.

К 150 мл тетрагидрофурана последовательно добавляют при -30 °C 5,95 г бромида 3-карбоксипропил-трифенилфосфония, 4 г трет-бутилата калия и 3,7 г 4-(4-хлорбензолсульфониламино)-фенил-3-пиридил-кетона. Перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь сгущают, остаток поглощают водой и промывают сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Водную фазу нейтрализуют путем добавления лимонной кислоты и экстрагируют смесью сложного этилового эфира уксусной кислоты и этанола в объемном соотношении 9: 1. Органическую фазу сгущают и остаток перекристаллизовывают из смеси метиленхлорида и диизопропилового эфира.

Выход 64% теории.

Т.пл. 186-187°C.

$C_{24}H_{23}ClN_2O_4S$ (470,98).

Рассчитано, %: C 61,21; H 4,92; N 5,95.

Найдено, %: C 61,14; H 4,91; N 5,77.

Аналогично примеру 3 получают следующее соединение:

5-[4-(4-хлорбензолсульфониламино)-фенил]-5-(3-пиридил)-пент-4-еновая кислота.

Выход 33% теории.

Т.пл. 151-152°C.

$C_{22}H_{19}ClN_2O_4S$ (442,93).

Рассчитано, %: C 59,65; H 4,32; N 6,32.

Найдено, %: C 59,42; H 4,37; N 6,16.

Пример 4.

6-[4-(4-Метилбензолсульфониламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гексано- вая кислота.

1 г 6-[4-(4-метилбензолсульфониламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновой кислоты растворяют в смеси 20 мл метанола и 6 мл 1 н. натрового щелока. После добавления 200 мг палладия в качестве катализатора (10% на угле) гидрируют при давлении 5 бар. Затем отфильтровывают от катализатора, фильтрат нейтрализуют 1 н. соляной кислоты сгущают. Остаток поглощают в сложном этиловом эфире уксусной кислоты, кипятят в присутствии активного угля, фильтруют и сгущают.

Выход 74% теории.

Пена; R_f 0,58 (силикагель, сложный этиловый эфир уксусной кислоты)

$C_{24}H_{26}N_2O_4S$ (438,55).

Рассчитано, %: C 65,73; H 5,98; N 6,39.

Найдено, %: C 65,58; H 6,07; N 6,35.

Пример 5.

6-[4-(4-Хлорбензоиламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

К смеси 3 г сложного метилового эфира 6-(4-аминофенил)-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновой кислоты и 2,1 г хлорангидрида 4-хлорбензойной кислоты каплями добавляют 5 мл триэтиламина при 5-10°C. По истечении 30 мин реакционную смесь промывают водой и сгущают. Остаток смешивают с 30 мл этанола и 5 мл 10N натрового щелока и нагревают до 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь сгущают и остаток поглощают в воде. Водную фазу промывают сложным этиловым эфиром уксусной кислоты, нейтрализуют путем добавления лимонной кислоты и затем экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу промывают водой, сушат и сгущают, остаток перекристаллизовывают из смеси сложного этилового эфира уксусной кислоты и диизопропилового эфира.

Выход 64% теории.

Т.пл. 94-95°C.

$C_{24}H_{21}ClN_2O_3$ (420,90).

Рассчитано, %: C 68,49; H 5,03; N 6,66.

Найдено, %: C 68,21; H 5,13; N 6,60.

Аналогично примеру 5 получают еще следующие соединения:

6-[4-(1-Нафтоиламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 227°C.

$C_{28}H_{24}N_2O_3$ (436,51).

Рассчитано, %: C 77,04; H 5,54; N 6,42.

Найдено, %: C 76,83; H 5,53; N 6,31.

6-[4-(3-хлорбензоиламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 180-182°C.

$C_{24}H_{21}ClN_2O_3$ (420,90).

Рассчитано, %: C 68,49; H 5,03; N 6,66.

Найдено, %: C 68,34; H 5,02; N 6,75.

6-(4-фенилацетиламинофенил)-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 168-169°C.

$C_{25}H_{24}N_2O_3$ (400,48).

Рассчитано, %: C 74,98; H 6,03; N 6,99.

Найдено, %: C 74,85; H 6,25; N 7,02.

6-[4-(2-Фенилбензоиламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 182-183°C.

$C_{30}H_{26}N_2O_3$ (462,55).

Рассчитано, %: C 77,90; H 5,67; N 6,06.

Найдено, % : C 77,80; H 5,89; N 6,18.

6-[4-(1-(4-Хлорфенил)-циклопропилка-рбоксамидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5- еновая кислота.

Т.пл. 147-148°C.

$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (460,96).

Рассчитано, %: C 70,35; H 5,47; N 6,08.

Найдено, %: C 70,54; H 5,46; N 6,06.

6-[4-(E-м-хлорцианнамоиламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 101-102°C.

RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

$C_{26}H_{23}ClN_2O_3$ (446,93).

Рассчитано, %: C 69,87; H 5,19; N 6,27.

Найдено, %: C 69,79; H 5,37; N 6,53.

6-[4-(3-(4-хлорфенил)-пропиониламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 148°C.

$C_{26}H_{25}ClClN_2O_3$ (448,95).

Рассчитано, %: C 69,56; H 5,61; N 6,24.

Найдено, %: C 69,45; H 5,62; N 6,41.

6-[4-(4-хлорфенилацетиламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 176-177°C.

$C_{25}H_{23}ClN_2O_3$.

Рассчитано, %: C 69,04; H 5,33; N 6,44.

Найдено, %: C 68,93; H 5,51; N 6,31.

6-[4-(4-фенилбутаноиламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 144-145°C.

$C_{27}H_{28}N_2O_3$ (428,53).

Рассчитано, %: C 75,68; H 6,59; N 6,54.

Найдено, %: C 75,64; H 6,72; N 6,45.

6-[4-(3-фенилпропиониламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 95-96°C.

$C_{26}H_{22}N_2O_3$ (410,47).

Рассчитано, %: C 76,08; H 5,40; N 6,83.

Найдено, % : C 75,85; H 5,60; N 6,95.

6-[4-(E-2-фенилциклопропил-1-карбок-самидо) -фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-енов ая кислота.

Т.пл. 175-176°C.

$C_{27}H_{26}N_2O_3$ (426,51).

Рассчитано, %: C 76,09; H 6,14; N 6,56.

Найдено, %: C 76,06; H 6,18; N 6,48.

(+)-5E-6-[4-(E-2-(4-хлорфенил)-циклопропил-1-карбоксамидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 167-168°C.

Показатель вращения $[\alpha]_D^{20}$=+292° (c=1,2; метанол).

$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (460,96).

Рассчитано, %: C 70,35; H 5,47; N 6,07.

Найдено, %: C 70,18; H 5,56; N 6,11.

(-)-5E-6-[4-(E-2-(хлорфенил)-циклопропил-1-карбоксамидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 167-168°C.

Показатель вращения $[\alpha]_D^{20}$=-294° (c=1,2; метанол).

$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (460,96).

Рассчитано, %: C 70,35; H 5,47; N 6,07.

Найдено, %: C 70,28; H 5,56; N 6,00.

(+)-5E-6-[4-(Z-2-(4-хлорфенил)-циклопропил-1-карбоксамидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 110-111°C.

Показатель вращения $[\alpha]_D^{20}$=+10,5° (c=1,2; метанол).

$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (460,96).

Рассчитано, %: C 70,35; H 5,47; N 6,07.

Найдено, % : C 70,24; H 5,62; N 6,22.

(-)-5E-6-[4-(Z-2-(4-хлорфенил)циклопро-пил-1-карбоксамидо)-фенил]-6-(3-пирид ил)кислота.

Т.пл. 110-111°C.

Показатель вращения $[\alpha]_D^{20}$=-11° (=1,2; метанол).

$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (460,96).

Рассчитано, %: C 70,35; H 5,47; N 6,07.

Найдено, %: C 70,20; H 5,55; N 6,07.

6-[4-(Z-2-(4-бромфенил)-циклопропил-1-карбоксамидо)-фенил]
-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 204-205°C.

$C_{27}H_{25}BrN_2O_3$ (505,41).

Рассчитано, %: C 64,17; H 4,99; N 5,54.

Найдено, %: C 64,00; H 5,01; N 5,63.

6-[4-(Z-2-(4-хлорбензоил)-циклопропил-1-карбоксамидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 193-194°C.

$C_{28}H_{25}ClN_2O_4$ (488,96).

Рассчитано, %: C 68,78; H 5,15; N 5,72.

Найдено, %: C 68,68; H 5,23; N 5,73.

6-[4-(N-метил-3-(4-хлорфенил)-пропиониламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 87-90°C.

$C_{27}H_{27}ClN_2O_3$ (462,97).

Рассчитано, %: C 70,05; H 5,88; N 6,05.

Найдено, % : C 69,95; H 5,87; N 5,95.

6-[4-(N-метил-Z-2-(4-хлорфенил)-цикло-пропил-1-карбоксамидо)-фенил] -6-(3-пир идил)-гекс-5-еновая кислота.

Пена; значение R_f 0,41 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 20:1).

$C_{28}H_{27}ClN_2O_3$ (475,99).

Рассчитано, %: C 70,80; H 5,73; N 5,90.

Найдено, %: C 70,71; H 5,75; N 5,66.

6-[4-(N-метил-E-2-(4-хлорфенил)-циклопропил-1-карбоксамидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 148-150°C.

$C_{28}H_{27}ClN_2O_3$ (474,99).

Рассчитано, %: C 70,80; H 5,73; N 5,90.

Найдено, %: C 70,60; H 5,79; N 5,80.

6-[3-(2-фенилбензоиламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 214-216°C.

$C_{30}H_{26}N_2O_3$ (462,55).

Рассчитано, %: C 77,90; H 5,67; N 6,06.

Найдено, %: C 77,79; H 5,86; N 5,97.

6-[3-(E-n-хлорциаммамоиламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 173-174°C.

$C_{26}H_{23}ClN_2O_3$ (446,93).

Рассчитано, %: C 69,87; H 5,19; N 6,27.

Найдено, %: C 69,68; H 5,27; N 6,05.

6-[3-(4-Хлорбензоиламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 186°C.

$C_{24}H_{21}ClN_2O_3$ (420,90).

Рассчитано, %: C 68,49; H 5,03; N 6,66.

Найдено, %: C 68,29; H 5,14; N 6,55.

6-[3-(3-Хлорбензоиламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 173°C.

$C_{24}H_{21}ClN_2O_3$ (420,90).

Рассчитано, %: C 68,49; H 5,03; N 6,66.

Найдено, %: C 68,33; H 5,13; N 6,73.

6-[3-(E-o-хлорциаммамоиламино)-фе- нил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 199-200°C.

$C_{26}H_{23}ClN_2O_3$ (446,93).

Рассчитано, %: C 69,87; H 5,19; N 6,27.

Найдено, %: C 69,67; H 5,15; N 6,29.

6-[3-(E-м-хлорциаммамоиламино)-фе- нил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 187-188°C.

$C_{26}H_{23}ClN_2O_3$ (446,93).

Рассчитано, %: C 69,87; H 5,19; N 6,27.

Найдено, %: C 69,67; H 5,29; N 6,26.

6-[3-(2-нафтоиламино)-фенил]-6-(3-пи-рид ил)-гекс-5-еновая кислота.

RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

Т.пл. 207-208°С.

$C_{27}H_{24}N_2O_3$ (424,50).

Рассчитано,%: С 76,39; Н 5,70; N 6,60.

Найдено, %: С 76,53; Н 5,64; N 6,47.

6-[3-(4-Метоксибензоиламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 168-170°С.

$C_{25}H_{24}N_2O_4$ (416,48).

Рассчитано, %: С 72,10; Н 5,81; N 6,73.

Найдено, %: С 71,99; Н 5,83; N 6,80.

6-[3-(3-Фенилпропиламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 157°С.

$C_{26}H_{26}N_2O_3$ (414,50).

Рассчитано, %: С 75,33; Н 6,32; N 6,76.

Найдено, %: С 75,34; Н 6,35; N 6,91.

6-[3-(4-Фенилбензоиламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 163-164°С.

$C_{30}H_{26}N_2O_3$ (462,55).

Рассчитано, %: С 77,90; Н 5,67; N 6,06.

Найдено, %: С 77,83; Н 5,50; N 6,13.

(+)-5E-6-[3-(E-2-(4-хлорфенил)-циклопропил-1-карбоксамидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Пена; R_f 0,33 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 20:1).

Показатель вращения $[\alpha]_D^{20}$=+242° (с=1,2; метанол).

$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (460,96).

Рассчитано, %: С 70,35; Н 5,47; N 6,07.

Найдено, %: С 70,28; Н 5,70; N 5,83.

(-)-5E-6-[3-(E-2-(4-хлорфенил)-циклопропил-1-карбоксамидо)-фенил-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Пена; R_f 0,33 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 20:1).

Показатель вращения $[\alpha]_D^{20}$=-243° (с=1,2; метанол).

$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (460,96). Рассчитано, %: С 70,35; Н 5,47; N 6,07.

Найдено,%: С 70,20; Н 5,67; N 5,95.

(+)-5E-6-[3-(Z-2-(4-хлорфенил)-циклопропил-1-карбоксамидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 221-222°С.

Показатель вращения $[\alpha]_D^{20}$=+87° (с=1,2; диметилформамид).

$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (460,96).

Рассчитано, %: С 70,35; Н 5,47; N 6,07.

Найдено, %: С 70,38; Н 5,53; N 5,96.

(-)-5E-6-[3-(Z-2-(4-хлорфенил)-циклопропил-1-карбоксамидо)-фенил]-6-(3-n-иридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 220-221°С.

Показатель вращения $[\alpha]_D^{20}$=-87° (с=1,2; диметилформамид).

$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (460,96).

Рассчитано, %: С 70,35; Н 5,47; N 6,07.

Найдено, % : С 70,21; Н 5,48; N 6,07. 6-[3-(E-2-(4-бромфенил)-циклопропил-1-карбоксамидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гек с-5кислота.

Т.пл. 165-168°С.

$C_{27}H_{25}BrN_2O_3$ (505,41).

Рассчитано, %: С 64,17; Н 4,99; N 5,54.

Найдено, % : С 64,00; Н 5,10; N 5,69. 6-[3-(1-(4-Хлорфенил)-циклопропилка-рбоксамидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5- еновая кислота.

Т.пл. 149-150°С.

$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (460,96).

Рассчитано, %: С 70,35; Н 5,47; N 6,07.

Найдено, %: С 70,19; Н 5,59; N 6,11.

6-[3-(3-(4-Хлорфенил)-пропиониламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 163°С.

$C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ (448,95).

Рассчитано, %: С 69,56; Н 5,61; N 6,24.

Найдено, %: С 69,56; Н 5,64; N 6,40.

6-[3-(4-Хлорфенилацетиламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 192-193°С.

$C_{25}H_{23}ClN_2O_3$ (434,92).

Рассчитано, %: С 69,04; Н 5,33; N 6,44.

Найдено, %: С 68,87; Н 5,37; N 6,48.

6-3-(4-Фенилбутаноиламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 116-177°С.

$C_{27}H_{28}N_2O_3$ (428,53).

Рассчитано, %: С 75,68; Н 5,59; N 6,54.

Найдено, %: С 75,69; Н 5,70; N 6,42.

6-[3-(4-фенилпропиониламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 159-160°С.

$C_{26}H_{22}N_2O_3$ (410,47).

Рассчитано, %: С 76,08; Н 5,40; N 6,83.

Найдено, %: С 75,96; Н 5,50; N 7,03.

6-[3-(Z-2-(4-бромфенил)-циклопропил-1-карбоксамидо-фенил-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 204-205°С.

$C_{27}H_{25}BrN_2O_3$ (505,41).

Рассчитано, %: С 64,17; Н 4,99; N 5,54.

Найдено, %: С 64,00; Н 5,01; N 5,63.

6-[3-(4-хлорфенилсульфониламиноацетиламино)-фенил-6-(3-пиридил)-гекс-5-ено-вая кислота.

Т.пл. 110-112°С.

$C_{25}H_{24}ClN_3O_5S$ (514,00).

Рассчитано, %: С 58,42; Н 4,71; N 8,18.

Найдено, %; С 58,30; Н 4,81; N 8,05.

6-[3-(3,3-дифенилпропиониламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Пена; R_f 0,30 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 20:1).

$C_{32}H_{30}N_2O_3$ (490,60).

Рассчитано, %: С 78,34; Н 6,16; N 5,71.

Найдено, % : С 78,21; Н 6,29; N 5,67. 6-[3-(E-3,3-дихлор-2-(4-хлорфенил)-ци-клопропил-1-карбоксамидо)-фенил] -6-(3-пи-ридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 65°С.

$C_{27}H_{23}Cl_3N_2O_3$ (529,85).

Рассчитано, %: С 61,21; Н 4,38; N 5,29;

Найдено, % : С 61,04; Н 4,54; N 5,05. 6-[3-(N-метил-E-о-хлорциннамоилами-но)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 128-130°С.

$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (460,96).

Рассчитано, %: С 70,35; Н 5,47; N 6,08.

Найдено, %: С 70,32; Н 5,43; N 6,10.

6-[3-(N-метил-3-(4-хлорфенил)-пропиониламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Масло; R_f 0,73 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 9:1).

$C_{27}H_{27}ClN_2O_3$ (462,98).

Рассчитано, %: С 70,05; Н 5,88; N 6,05.

RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

Найдено, %: C 69,88; H 5,99; N 5,88.

6-[3-(N-метил-3-(2-хлорфенил)-пропиониламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 122-124°C.

$C_{27}H_{27}ClN_2O_3$ (462,98).

Рассчитано, %: C 70,05; H 5,88; N 6,05.

Найдено, %: C 69,85; H 5,73; N 6,04.

6-[3-(N-метил-3,3-дифенилпропиониламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Пена; R_f 0,46 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 20:1).

$C_{33}H_{32}N_2O_3$ (504,63).

Рассчитано, %: C 78,55; H 6,39; N 5,55.

Найдено, % : C 78,43; H 6,49; N 5,48.

6-[3-(N-метил-3-(4-метоксифенил)-про-пионил амино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс- 5-екислота.

Т.пл. 135°C.

$C_{28}H_{30}N_2O_4$ (458,56).

Рассчитано, %: C 73,34; H 6,59; N 6,11.

Найдено, %: C 73,20; H 6,70; N 6,17.

6-[3-(N-метил-3-фенилпропиониламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 123-125°C.

$C_{27}H_{24}N_2O_3$ (424,50).

Рассчитано, %: C 76,40; H 5,70; N 6,60.

Найдено, %; C 76,30; H 5,73; N 6,88.

7-[3-(E-(4-хлорфенил)-циклопропил-1-карбоксамидо)-фенил]
-7-(3-пиридил)-гепт-6-еновая кислота.

Пена; R_f 0,15 (силикагель, смесь метиленхлорида и ацетона в объемном соотношении 9:1).

$C_{28}H_{27}ClN_2O_3$ (474,99).

Рассчитано, %: C 70,80; H 5,73; N 5,90.

Найдено, % : C 70,64; H 5,87; N 6,00.

7-[3-(3-(4-хлорфенил)-пропиониламино)-фенил]-7-(3-пиридил)-гепт-6-еновая кислота.

Пена; R_f 0,20 (силикагель, сложный этиловый эфир уксусной кислоты).

$C_{27}H_{27}ClN_2O_3$ (462,98).

Рассчитано, %: C 70,05; H 5,88; N 6,05.

Найдено, % : C 69,90; H 5,90; N 6,06.

5-[3-(E-2-(4-хлорфенил)-циклопропил-1-карбоксамидо)-фенил]-5-(3-пиридил)-пен т- 4-еновая кислота.

Пена; R_f 0,22 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 19:1).

$C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ (448,95).

Рассчитано, %: 69,56; H 5,61. N 6,24.

Найдено, % : C 69,37; H 5,35; N 6,22.

5-[3-(3-(4-хлорфенил)-пропиониламино)-фенил]-5-(3-пиридил)-пент-4-еновая кислота.

Т.пл. 200-201°C.

$C_{25}H_{23}ClN_2O_3$ (434,92).

Рассчитано, %; C 69,04; H 5,33; N 6,44.

Найдено, %: C 68,86; H 5,39; N 6,42.

Пример 6.

6-[3-(4-Хлорфеноксиацетиламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

2,25 г сложного метилового эфира 6-(3-аминофенил)-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновой кислоты растворяют в 30 мл метиленхлорида. К этому раствору последовательно добавляют при 0 °C 1,65 г хлорангидрида 4-хлорфеноксиуксусной кислоты и 2,5 мл триэтиламина и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь промывают водой и затем ее сгущают. Остаток растворяют в смеси 20 мл этанола и 16 мл 0,5 н. натрового щелока и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь сгущают при комнатной температуре, смешивают с водой и промывают сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Водную фазу нейтрализуют путем добавления лимонной кислоты и экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу промывают водой, сушат, сгущают и остаток перекристаллизовывают из смеси сложного этилового эфира уксусной кислоты и диизопропилового эфира.

Выход 49% теории.

Т.пл. 178-179°C.

$C_{25}H_{23}ClN_2O_4$ (450,92).

Рассчитано, %: C 66,59; H 5,14; N 6,21.

Найдено, %: C 66,48; H 5,29; N 5,99.

Аналогично примеру 6 получают еще следующие соединения:

6-[3-(2-(4-Хлорфенокси)-изобутироила-мино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-енова я кислота.

Т.пл. 92°C.

$C_{27}H_{27}ClN_2O_4$ (478,98).

Рассчитано, %: C 67,71; H 5,68; N 5,85.

Найдено, %; C 67,56; H 5,79; N 5,67.

6-[3-(2-Хлорфеноксиацетиламино)-фе-нил]
-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 134-136°C.

$C_{25}H_{23}ClN_2O_4$ (450,92).

Рассчитано, %: C 66,59; H 5,14; N 6,21.

Найдено, % : C 66,51; H 5,13; N 6,16.

6-[3-(2,4-дихлорфеноксиацетиламино)-фенил]
-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 148-150°C.

$C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_4$ (485,37).

Рассчитано, %: C 61,87; H 4,57; N 5,77.

Найдено, % : C 61,74; H 4,45; N 5,81.

6-[3-(N-метил-2-хлорфеноксиацетила-мино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 118-119°C.

$C_{26}H_{25}ClN_2O_4$ (464,95).

Рассчитано, %: C 67,17; H 5,42; N 6,02.

Найдено, %: C 66,99; H 5,46; N 5,99.

6-[3-(N-метил-(2-Хлорфенокси)-изобутироиламино)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Пена; R_f 0,45 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 20:1).

$C_{28}H_{29}ClN_2O_4$ (493,00).

Рассчитано, %: C 68,22; H 5,93; N 5,68.

Найдено, % : C 68,10; H 6,09; N 6,65.

6-[3-(N-метил-4-хлорфеноксиацетила-мино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 128-132°C.

$C_{26}H_{25}ClN_2O_4$ (464,95).

Рассчитано, %: C 67,17; H 5,42; N 6,02.

Найдено, %: C 67,26; H 5,32; N 6,13.

6-[3-(N-метил-2,4-дихлорфеноксиацетиламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 146°C.

$C_{26}H_{24}Cl_2N_2O_4$ (499,40).

Рассчитано, %: C 62,53; H 4,84; N 5,61.

Найдено, %: C 62,47; H 4,90; N 5,40.

Пример 7.

6-[3-(N-метил-3-(3-индоллил)-пропиониламино)-фенил]-6-(3-пиридил)- гекс-5-еновая кислота.

Смесь 1,9 г 3-(3-индолил)-пропионовой кислоты, 2,3 г сложного метилового эфира 6-(3-метиламинофенил)-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновой кислоты и 1,8 г

RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

карбонилдиимидазола в 50 мл тетрагидрофурана кипятят с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционную смесь сгущают, остаток поглощают в воде и экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу сгущают и остаток подвергают омылению в смеси 20 мл и 5 мл н. натрового щелока при 50°С в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализуют путем добавления лимонной кислоты и экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу сгущают и остаток перекристаллизовывают из смеси сложного этилового эфира и диизопропилового эфира.

Выход 25% теории.

Т.пл. 142-144°С.

$C_{29}H_{29}N_3O_3$ (467,57).

Рассчитано, %: С 74,50; Н 6,25; N 8,99.

Найдено, %: С 74,32. Н 6,23; N 8,85.

Пример 8. 6-[3-(3-(4-хлорфенил)-уреидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

2,4 г сложного метилового эфира 6-(3-аминофенил)-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновой кислоты и 1,5 г 4-хлорфенилизоцианата в 50 мл тетрагидрофурана перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь сгущают, остаток смешивают с водой и экстрагируют смесью сложного этилового эфира уксусной кислоты и этанола в объемном соотношении 9:1. Органическую фазу сгущают и остаток подвергают омылению в 60 мл этанола и 5 мл 4 н. натрового щелока при 50°С в течение 1 ч. Реакционный раствор сгущают, остаток поглощают в 100 мл воды и экстрагируют сложным эфиром уксусной кислоты. Водную фазу нейтрализуют путем добавления лимонной кислоты. Выпавший продукт отсасывают, промывают водой и диизопропиловым эфиром и перекристаллизовывают из смеси сложного этилового эфира уксусной кислоты и диизопропилового эфира.

Выход 52% теории.

Т.пл. 172-173°С.

$C_{24}H_{22}ClN_3O_3$ (435,91).

Рассчитано, %: С 66,13; Н 5,09; N 9,64.

Найдено, %: С 66,04; Н 5,22; N 9,71.

Аналогично примеру 8 получают следующие соединения:

6-[3-(3-(3-хлорфенил)-уреидо)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 151-152°С.

$C_{24}H_{22}ClN_3O_3$ (435,91).

Рассчитано, %: С 66,13; Н 5,09; N 9,64;

Найдено, % : С 66,05; Н 5,18; N 9,52.

6-[3-(3-(2,5-диметилфенил)-уреидо)-фе-нил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 137°С (разложение).

$C_{26}H_{27}N_3O_3$ (429,52).

Рассчитано, %: С 72,71; Н 6,34; N 9,78.

Найдено, %: С 72,58; Н 6,35; N 9,75.

6-[3-(3-(2-Хлорфенил)-6-(3-пиридил)-гекс-5 -еновой кислоты.

Т.пл. 170-172°С.

$C_{24}H_{22}ClN_3O_3$ (435,91).

Рассчитано, %: С 66,13; Н 5,09; N 9,64.

Найдено, %: С 66,03; Н 5,22; N 9,45.

6-[3-(3-(1-нафтил)-уреидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 173°С.

$C_{28}H_{25}N_3O_3$ (451,53).

Рассчитано, %: С 74,48; Н 5,58; N 9,31.

Найдено, %: С 74,32; Н 5,53; N 9,16.

6-[3-(3-(3,4-дихлорфенил)-уреидо)-фенил] - 6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 178°С.

$C_{24}H_{21}Cl_2N_3O_4$ (470,36).

Рассчитано, %: С 61,29; Н 4,50; N 8,93.

Найдено, % : С 61,24; Н 4,61; N 9,10.

6-[3-(3-(2,4-дихлорфенил)-уреидо)-фенил]-6-(3 -пиридил)-гекс-5-еновая кислота

Т.пл. 126°С

$C_{24}H_{21}Cl_2N_3O_3$(470,36)

Рассчитано, %: С 61,29; Н 4,50; N 8,93.

Найдено, %: С 61,01; Н 4,69; N 8,99.

6-[3-(3-(2,3-дихлорфенил)-уреидо)-фенил] - 6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 196°С.

Рассчитано, %: С 61,29; Н 4,50; N 8,93.

Найдено, %: С 61,14; Н 4,66; N 8,82.

6-[3-(3-(3-Нитрофенил)-уреидо)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 207-208°С.

$C_{24}H_{22}N_4O_5$ (446,47).

Рассчитано, %: С 64,57; Н 4,97; N 12,55.

Найдено, %: С 64,58; Н 4,97; N 12,36.

6-[3-(3-(4-Карбоксифенил)-уреидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. начиная с 118°С (разложение).

$C_{25}H_{23}N_3O_5$ (445,48).

Рассчитано, %: С 67,41; Н 5,20; N 9,43.

Найдено, %: С 67,27; Н 5,17; N 9,21.

6-[3-(3-бензилуреидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 166-168°С.

$C_{25}H_{25}N_3O_3$ (415,49).

Рассчитано, %: С 72,27; Н 6,06; N 10,11.

Найдено, %: С 72,10; Н 6,07; N 9,91.

6-[3-(3-(4-Трет-бутилфенил)-уреидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 180-182°С.

$C_{28}H_{31}N_3O_3$ (457,57).

Рассчитано, %: С 73,50; Н 6,83; N 9,18.

Найдено, %: С 73,38; Н 6,78; N 9,20.

6-[3-(3-Бензоилуреидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 190-191°С.

$C_{25}H_{23}N_3O_4$ (429,48).

Рассчитано, %: С 69,92; Н 4,40; N 9,78.

Найдено, %: С 69,72; Н 5,34; N 9,58.

6-[3-(3-(4-Метилбензолсульфонил)-уреидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 183°С (разложение).

$C_{25}H_{25}N_3O_5S$ (479,56).

Рассчитано, %: С 62,62; Н 5,25; N 8,76.

Найдено, %: С 62,80; Н 5,41; N 8,68.

6-[3-(3-Циклогексилуреидо)фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 163-164°С.

$C_{24}H_{29}N_3O_3$ (407,51).

Рассчитано, %: С 70,74; Н 7,17; N 10,31.

Найдено, %: С 70,66; Н 7,36; N 10,38.

6-[3-(3-(трет-бутил)-уреидо)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Реакцию проводят в смеси тетрагидрофурана, диметилформамида и 4-диметиламинопиридина при нагревании.

Т.пл. 165°С.

$C_{22}H_{27}N_3O_3$ (381,48).

Рассчитано, %: С 69,27; Н 7,13; N 11,02.

Найдено, % : С 69,24; Н 7,05; N 10,95.

RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

6-[3-(3-(2,4-Дихлорфенил)-1-метилуреидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 139-141°С.

$C_{25}H_{23}Cl_2N_3O_3$ (484,38).

Рассчитано, %: С 61,99; Н 4,79; N 8,68.

Найдено, % : С 61,86; Н 4,91; N 8,58.

6-[3-(3-(4-Карбоксифенил)-1-метилуре-идо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Очистку проводят хроматографией на силикагельсодержащей колонке с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 30:1.

Пена; R_f 0,52 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 20:1).

$C_{26}H_{25}N_3O_5$ (459,50).

Рассчитано, %: С 67,96; Н 5,48; N 9,14.

Найдено, %: С 67,88; Н 5,56; N 8,96.

6-[4-(3-(3-Хлорфенил)-уреидо)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 175-176°С.

$C_{24}H_{22}ClN_3O_3$ (435,91).

Рассчитано, %: С 66,13; Н 5,09; N 9,64.

Найдено, % : С 65,99; Н 5,14; N 9,58.

6-[4-(3-(2,4-Дихлорфенил)-1-метилуре-идо)-фенил]-6-(пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 150-152°С.

$C_{25}H_{23}Cl_2N_3O_3$ (484,38).

Рассчитано, %: С 61,99; Н 4,79; N 8,67.

Найдено, %: С 61,88; Н 4,78; N 8,49.

6-[4-(3-(4-Метилбензолсульфонил)-уре-идо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 176°С (разложение).

$C_{25}H_{25}N_3O_5S$ (479,55).

Рассчитано, %: С 62,62; Н 5,25; N 8,76.

Найдено, %: С 62,59; Н 5,38; N 8,48.

5-[3-(3-(3-Хлорфенил)-уреидо)-фенил] -5-(3-пиридил)-пент-4-еновая кислота.

Очистку проводят хроматографией на силикагельсодержащей колонке с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 9:1.

Пена; R_f 0,25 (силикагель, смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 19:1).

$C_{23}H_{20}ClN_3O_3$ (421,88).

Рассчитано, %: С 65,48; Н 4,78; N 9,96.

Найдено, %: С 65,23; Н 4,87; N 9,66.

7-[3-(3-(3-Хлорфенил)-уреидо)-фенил] -7-(3-пиридил)-гепт-6-еновая кислота.

Т.пл. 140-141°С.

$C_{25}H_{24}ClN_3O_3$ (449,94).

Рассчитано, %: С 66,74; Н 5,38; N 9,34.

Найдено, %: С 66,63; Н 5,34; N 9,25.

Пример 9.

6-[4-(3,3-дифенилуреидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Смесь 2,4 г сложного метилового эфира 6-(4-аминофенил)-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновой кислоты и 2,1 г N,N-дифенилкарбамоилхлорида в 25 мл пиридина перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель отгоняют и остаток поглощают в сложном этиловом эфире уксусной кислоте. Органическую фазу промывают водой, сушат и сгущают. Остаток подвергают омылению в смеси 20 мл этанола и 6 мл 4 н. натрового щелока при 50°С в течение 30 мин. Реакционный раствор разбавляют водой и экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Затем водную фазу нейтрализуют путем добавления лимонной кислоты, получаемый осадок отсасывают и перекристаллизовывают из смеси сложного этилового эфира уксусной кислоты и изопропанола.

Выход 55% теории.

Т.пл. 155-156°С.

$C_{30}H_{27}N_3O_3$ (477,56).

Рассчитано, %: С 75,45; Н 5,70; N 8,80.

Найдено, %: С 75,28; Н 5,89; N 8,68.

Аналогично примеру 9 получают следующие соединения:

6-[4-(3-метил-3-фенилуреидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 118-120°С.

$C_{25}H_{25}N_3O_3$ (415,29).

Рассчитано, %: С 72,27; Н 6,07; N 10,11.

Найдено, % : С 72,19; Н 6,16; N 10,00.

6-[4-(1,3-Диметил-3-фенилуреидо)-фе-нил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Смола; R_f 0,60 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 20:1).

$C_{26}H_{27}N_3O_3$ (429,52).

Рассчитано, %: С 72,71; Н 6,34; N 9,78.

Найдено, % : С 72,55; Н 6,44; N 9,54.

6-[3-(1,3-Диметил-3-фенилуреидо)-фе-нил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Смола; R_f 0,40 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 20:1.

$C_{26}H_{27}N_3O_3$ (429,52).

Рассчитано, %: С 72,71. Н 6,34; N 9,78.

Найдено, %: С 75,73; Н 6,34; N 9,59.

Пример 10.

6-[3-(3-(4-Хлорфенил)-тиоуреидо) -фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

2,4 г сложного метилового эфира 6-(3-аминофенил)-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновой кислоты и 1,7 г 4-хлорфенилизотиоцианата в 30 мл тетрагидрофурана перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Растворитель удаляют, остаток поглощают в воде и экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу сгущают и остаток подвергают омылению в смеси 20 мл этанола и 6 мл 4 н. натрового щелока при комнатной температуре в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляют водой, экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты и затем нейтрализуют путем добавления лимонной кислоты. Водную фазу экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу сгущают и остаток очищают на силикагельсодержащей колонке с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 20:1.

Выход 64% теории.

Пена; R_f 0,31 (силикагель, смесь метиленхлорида и ацетона в объемном соотношении 2:1).

$C_{24}H_{22}ClN_3O_2S$ (451,98).

Рассчитано, %: С 63,78; Н 4,91; N 9,30.

Найдено, %: С 63,62; Н 5,03; N 9,11.

Аналогично примеру 10 получают следующие соединения:

6-[3-(3-(3-Хлорфенил)-тиоуреидо)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т. пл. 142-144°С (смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и трет-бутилметилового эфира).

RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

$C_{24}H_{22}ClN_3O_2S$ (451,98).

Рассчитано, %: C 63,78; H 4,91; N 9,30.

Найдено, %: C 63,69; H 5,11; N 9,10.

6-[3-(3-(2-Хлорфенил)-тиоуреидо)-фенил] - 6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 146-148°C (смесь изопропанола и простого диизопропилового эфира).

$C_{24}H_{22}ClN_3O_2S$ (451,98).

Рассчитано, %: C 63,78; H 4,91; N 9,30.

Найдено, %: C 63,87; H 5,06; N 9,10.

6-[3-(3-(2,4-Дихлорфенил)-тиоуреидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т. пл. 154-155°C (смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и простого диизопропилового эфира).

$C_{24}H_{21}Cl_2N_3O_2S$ (486,41).

Рассчитано, %: C 59,26; H 4,35; N 8,64.

Найдено, %: C 59,18; H 4,53; N 8,37.

6-[3-(3-(4-Метилфенил)-тиоуреидо) -фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т. пл. 137°C (смесь сложного этилового эфира и простого трет-бутилметилового эфира).

$C_{25}H_{25}N_3O_2S$ (431,56).

Рассчитано, %: C 69,58; H 5,84; N 9,74.

Найдено, % : C 69,38; H 5,92; N 9.59.

6-[3-(3-(4-Нитрофенил)-тиоуреидо)-фе-нил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т.пл. 139°C (смесь изопропанола и диоксана).

$C_{24}H_{22}N_4O_4S$ (462,53).

Рассчитано, %: C 62,23; H 4,79; N 12,11.

Найдено, %: C 62,08; H 4,88; N 12,00.

6-[3-(3-(трет-бутил)-тиоуреидо)-фенил] -6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота. Реакцию осуществляют в смеси тетрагидрофурана, диметилформамида и 4-диметиламинопиридина при нагревании.

Т.пл. 137-139°C.

$C_{25}H_{27}N_3O_2S$ (397,54).

Рассчитано, %: C 66,47; H 6,85; N 10,57.

Найдено, %: C 66,49; H 6,95; N 10,48.

6-[3-(3-(2,4-дихлорфенил)-1-метилтио-уреидо)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновая кислота.

Т. пл. 124-126°C (смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и простого диизопропилового эфира).

$C_{25}H_{23}Cl_2N_3O_2S$ (500,44).

Рассчитано, %: C 60,00; H 4,63; N 8,40.

Найдено, % : C 59,95; H 4,82; N 8,25.

6-[4-(3-(2,4-Дихлорфенил)-1-метилтио-уреидо) -фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-ено ваякислота.

Т. пл. 127-129°C (смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты и простого петролейного эфира).

$C_{25}H_{23}Cl_2N_3O_2S$ (500,44).

Рассчитано, %: C 60,00; H 4,63; N 8,40.

Найдено, %: C 59,87; H 4,50; N 8,56.

Пример 11. 6-[3-(N-метил-2-окси-2-фенилацетиламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс- 5-еновая кислота.

4,66 г сложного метилового эфира 6-(3-метиламинофенил)-6-(3-пиридил)-гекс-5-е-новой кислоты, 3,2 г хлорангидрида DL-0-ацетилминдальной кислоты и 3,5 мл триэтиламина в 50 мл метиленхлорида перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию смесь промывают водой и сгущают. Остаток подвергают омылению в смеси 30 мл этанола и 10 мл 4 н. натрового щелока при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализуют путем добавления лимонной кислоты и экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу промывают водой, сгущают и остаток очищают на силикагельсодеражщей колонке с использованием в качестве элюента сложного этилового эфира уксусной кислоты.

Выход 69% теории.

Пена; R_f 0,38 (силикагель, смесь метиленхлорида и ацетона в объемном соотношении 20:1).

$C_{26}H_{26}N_2O_4$ (430,50).

Рассчитано, %: C 72,54; H 6,09; N 6,51.

Найдено, %: C 72,34; H 6,09; N 6,52.

Пример 12. Сложный метиловый эфир 6-[4-(4-метилбензолсульфониламино)-фенил]-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновой кислоты.

3 г сложного метилового эфира 6-(4-аминофенил)-6-(3-пиридил)-гекс-5-еновой кислоты, 1,9 г тозилхлорида и 5 мл триэтиламина в 100 мл метиленхлорида при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь промывают водой, сушат и сгущают. Остаток очищают на силикагельсодержащей колонке с использованием в качестве элюента сложного этилового эфира уксусной кислоты.

Выход 78% теории.

Масло; значение R_f; 0,74 (силикагель, сложный этиловый эфир уксусной кислоты)

$C_{25}H_{26}N_2O_4S$ (450,56).

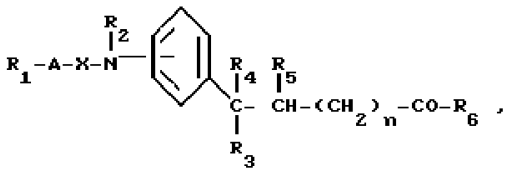
Рассчитано, %: C 66,65; H 5,82; N 6,22.

Найдено, %: C 66,53; H 5,89; N 6,08.

Формула изобретения:

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИЛА, СМЕСЬ ИХ ИЗОМЕРОВ, ИЛИ ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ИЗОМЕРЫ, ИЛИ ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПЕРЕНОСИМЫЕ АДДИТИВНЫЕ СОЛИ, ОБЛАДАЮЩИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ.

Производные пиридила общей формулы



где A - связь, C_3 - C_4-циклоалкиленовая и C_3 - C_4-циклоалкилиденовая группы, в которых одна метиленовая группа может быть заменена дихлорметиленовой группой, неразветвленная C_2 - C_3-алкиленовая группа, которая может быть одно- или многократно ненасыщенной, группа $-R_7CR_8-$, $-O-R_7CR_8-$ или $-NR_9$, где R_7 - водород, гидроксил, фенили- или C_1 - C_3-алкильная группа, R_8 - водород или C_1 -C_3-алкильная группа, R_9 - водород, C_1 - C_3-алкильная группа или фенил;

X - карбонильная, тиокарбонильная или сульфонильная группа;

R_1 - C_1 - C_4-алкильная группа, незамещенная или замещенная фенильной группой, C_5 - C_7-циклоалкильная группа, фенил, нафтил, бифенилил, дифенилметил, индолил, тиенил, хлортиенил, бромтиенил, фенил или также, если A не представляет собой связь, - бензоильная или бензолсульфонильная группы, в которых фенильная группа или фенильное ядро может быть моно-, ди- или тризамещено одинаковыми или различными заместителями

RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

из группы, включающей фтор, хлор или бром, C_1 - C_4-алкоксил и C_1 - C_4-алкил, причем один из заместителей может также означать трифторметил, карбоксил, амино- или нитрогруппу;

R_2 - водород или C_1 - C_4-алкил;

R_3 - пиридил;

R_4 и R_5 - водород или вместе означают дальнейшую углерод-углеродную связь;

R_6 - гидроксил или C_1 - C_3-алкоксигруппа;

n = 2, 3 или 4,

смесь их изомеров, или индивидуальные изомеры, или их физиологически переносимые аддитивные соли, обладающие биологической активностью.

RU 2028292 C1

RU 2028292 C1

Соединение	Торможение синтеза тромбоксана $КТ_{50}$, мкмоль/л	Тромбоксан-антагонистическое действие $КТ_{50}$, мкмоль/л	Торможение индицированной коллагеном агрегации $ЭД_{50}$, мкмоль/л
А	0,004	0,004	0,5
Б	0,004	0,008	2,2
В	0,032	0,12	0,8
Г	0,090	0,17	1,2

RU 2028292 C1

RU 2028292 C1