



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГНТ СССР

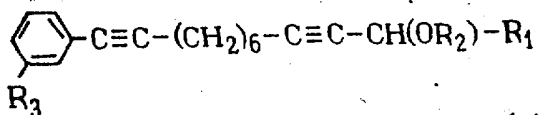
# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ


ВСЕСОЮЗНАЯ  
ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ  
БИБЛИОТЕКА

- (21) 4027236/23-04  
(22) 08.04.86  
(31) P 3515278.8  
(32) 27.04.85  
(33) DE  
(46) 07.01.89. Бюл. № 1  
(71) Грюненталь ГмБХ (DE)  
(72) Вернер Фолленберг, Освальд Циммер, Герриет Лошен, Эрвин Кизеветтер и Ульрих Зайпп (DE)  
(53) 547.582.07(088.8)  
(56) Nature, New Biology, 245, 1973, 215.  
J. Med. Chem, 20, 1977, 371.

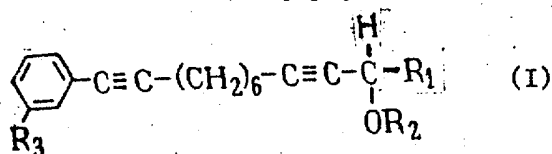
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ  
(57) Изобретение относится к эфирам  
карбоновых кислот, в частности к по-  
лучению производных бензойной кислоты  
формулы



где  $R_1$  - H или циклогексил;  $R_2$  - H или ацетил;  $R_3$  - группа формулы  $-\text{COOR}_4$ , где  $R_4$  -  $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$ -алкил, или  $R_3$  - группа формулы  $-\text{CO-N}-(R_5)(R_6)$ , где  $R_5$  - H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкил;  $R_6$  -  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -алкил или

$R_5$  и  $R_6$  - группа  $-(\text{CH}_2)_p$ ,  $p=4, 5$  или  $6$ , или  $R_3$  - группа формулы  $-\text{CO-N}-(\text{CH}_3)(\text{OR}_7)$ , где  $R_7$  - H, метил или ацетил, или  $R_3$  - группа формулы  $-\text{CO-N}$    $\text{Y}$ , где  $\text{Y}$  - O или группа  $>\text{N-CH}_3$ . Цель - разработка способа получения новых соединений, обладающих тормозящим действием по отношению к 5-липоксигеназе. Получение целевых соединений ведут из соединения формулы  $\text{HC}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_6\text{-C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{OR}_8)\text{-R}_1$  (II), где  $R_1$  имеет указанное значение,  $R_8$  - H или тетрагидропиранил-2-группа, и соединения формулы  $(1\text{-R}_9\text{-3-R}_3)\text{C}_6\text{H}_4$ , где  $R_3$  имеет указанное значение;  $R_9$  - Br или J, в присутствии находящегося при температуре реакции в жидком состоянии вторичного или третичного амина, комплексного палладиевого катализатора из группы, состоящей из хлорида или ацетата бис-(трифенилфосфин)-палладия (II) или тетракис-(трифенилфосфин)-палладия (0,02-0,04 моль на 1 моль соединения формулы II) и йодида меди (I) (0,02-0,05 моль на 1 моль соединения формулы II), с последующим отщеплением остатка  $R_8$ , если он не H, у образовавшегося соединения и при желании с введением ацетила (в значении остатка  $R_2$ ) для перевода в соединение формулы I. 1 табл.

Изобретение относится к органической химии, в частности к способу получения новых производных бензойной кислоты общей формулы

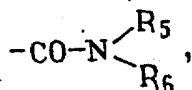


где  $\text{R}_1$  - водород или циклогексил;

$\text{R}_2$  - водород или ацетил;

$\text{R}_3$  - группа формулы  $\text{-COOR}_4$ ,

где  $\text{R}_4$  -  $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$ -алкил, или  $\text{R}_3$  - группа формулы



где  $\text{R}_5$  - водород или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкил;

$\text{R}_6$  -  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -алкил

или  $\text{R}_5$  и  $\text{R}_6$  вместе - группа  $(\text{CH}_2)_p$ ,

где  $p$  - число, равное 4, 5 или 6,

или  $\text{R}_3$  - группа формулы  $-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{OR}_7 \end{matrix}$ ,

где  $\text{R}_7$  - водород, метил или ацетил,

или  $\text{R}_3$  - группа формулы  $-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} \text{Y} \\ \text{O} \end{matrix}$

где  $\text{Y}$  - кислород или группа  $>\text{N}-\text{CH}_3$

Цель изобретения - разработка способа получения производных бензойной кислоты, обладающих тормозящим действием по отношению к 5-липокси-геназе.

Получаемые продукты представляют собой (если это специально не оговорено) маслянистые жидкости.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектры снимаются при 60 мГц на приборе WP-60 фирмы Bruker. Химический сдвиг спектроскопических резонансных частот измеряется в массовых долях.

Используемый раствор  $n$ -бутиллития представляет собой 1,6-молярный раствор  $n$ -бутиллития в  $n$ -гексане, однако, можно использовать и растворы других концентраций и/или растворы с использованием других растворителей.

Контроль за протеканием реакций осуществляется с помощью тонкослойной хроматографии с использованием готовых пластин HPTLC с силикагелем 60 F 254 фирмы E. Merck, Darmstadt. Используемая подвижная фаза обозначена (DC:....).

Для колоночной хроматографии в качестве неподвижной фазы используется (если это не оговорено) силикагель

60 (0,040-0,063 мм) фирмы Macherey-Nagel.

Для высокопроизводительной жидкостной хроматографии в качестве неподвижной фазы используется выпускаемый фирмой Macherey-Nagel силикагель под названием "Nucleosil C 18 (10 мкм)". Если не оговорено, под петролевым эфиром имеется в виду петролевым эфир с интервалом температуры кипения 50-70°C.

Соотношение компонентов растворителей для всех хроматографических исследований указано в частях объем/объем.

Пример 1. М. пропиловый эфир 3-(11'-оксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензойной кислоты.

А. 1-Бром-9-(тетрагидро-2'-пиранилокси)-ион-7-ин.

В раствор из 5,0 г 3-(тетрагидро-2'-пиранилокси)-1-пропина в 60 мл абсолютного тетрагидрофурана при (-78)-(-70)°C под атмосферой высушенного азота в течение 45 мин по каплям добавляют 22,31 мл раствора  $n$ -бутиллития, перемешивают еще 60 мин в охлаждающей ванне и затем добавляют по каплям сначала 16,3 мл 1,6-дибромгексана, затем 32 мл абсолютированного триамида гексаметилфосфорной кислоты. Через 5 ч охлаждающую ванну удаляют. Когда реакционная смесь нагревается до 0°C, добавляют 75 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагируют эфиром и несколько раз промывают экстракт раствором хлорида аммония, а затем насыщенным раствором хлорида натрия. Из осадка от упаривания высушенного над сульфатом натрия раствора после хроматографии на колонне смесью  $n$ -гексана и эфира в соотношении 10:1 получают 8,23 г указанного в заглавии соединения.

ЯМР- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,16-2,43 (м, 14H); 3,20-3,50 (м, 2H); 3,52-4,10 (м, 2H); 4,61-4,90 (м, 1H).

Б. 11-(Тетрагидро-2'-пиранилокси)-ундека-1,9-диин.

К 1,32 г комплекса ацетиленид лития - этилендиамин прибавляют 7,5 мл абсолютного диметилсульфоксида под атмосферой высушенного азота, перемешивают 30 мин при комнатной температуре. В охлажденную до 8°C смесь при 8-9°C медленно по каплям добавляют 3,01 г полученного в примере (1 А) бромистого соединения, затем удаляют

охлаждающую баню и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре.

Прибавляют 5 мл насыщенного раствора хлористого аммония, многократно экстрагируют эфиром, промывают объединенные экстракты по два раза насыщенными растворами хлористого аммония или хлористого натрия и затем сушат над сульфатом натрия. После выпаривания в вакууме в результате хроматографии на колонне остатка смесью петролейного эфира и эфира в соотношении 1:1 получают 2,34 г указанного соединения формулы (I).

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,10-1,73 (м, 14H); 1,74-1,99 (т, 1H); 2,01-2,47 (м, 4H); 3,40-4,10 (м, 2H); 4,11-4,33 (м, 2H); 4,67-4,87 (м, 1H).

В. Сложный *n*-пропиловый эфир 3-[11'-(тетрагидро-2'-пиранилокси)-ундека-1',9'-дин-1'-ил]-бензойной кислоты.

К 2,67 г йодбензоилхлорида приливают 2 мл *n*-пропанола и выдерживают при перемешивании при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем раствор подают на фритту, покрытую слоем силикагеля 60 (0,063-0,200 мм) и элюируют смесью петролейный эфир:этиловый эфир 8:1. Элюат концентрируют в вакууме, созданном масляным насосом. Получают 1,89 г сложного *n*-пропилового эфира 3-йодбензойной кислоты.

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,87-1,23 (м, 3H); 1,50-2,10 (м, 2H); 4,10-4,40 (м, 2H); 6,93-8,37 (м, 4H).

1,92 г этого эфира и 1,50 г продукта примера Б растворяют в 10 мл абсолютированного триэтиламина и добавляют 0,057 г йодида меди (I) и 0,126 г хлорида бис-(трифенилфосфин)-палладия (II).

После осуществления взаимодействия смесь разбавляют этиловым эфиром, фильтруют и фильтрат выпаривают под вакуумом. Остаток обогащают на хроматографической колонке со смесью *n*-гексан:эфир 3:1, причем получают 2,18 г соединения формулы (I).

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,70-1,23 (м, 3H); 1,23-2,56 (м, 20H); 3,20-4,40 (м, 6H); 4,56-4,93 (м, 1H); 7,07-8,07 (м, 4H).

Г. *n*-Пропиловый эфир 3-(11'-гидроксиундека-1',9'-дин-1'-ил)-бензойной кислоты.

В раствор 1,00 г полученного в примере 1В соединения в 20 мл метанола добавляют 0,066 г пиридинийтолуол-

4-сульфоната. В течение 2 ч при температуре ванны 55°C перемешивают при пропускании высушенного азота. Затем выпаривают под вакуумом. Из остатка после хроматографии на колонне смесью петролейного эфира и эфира в соотношении 2:1 получают 0,746 г соединения формулы (I).

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,80-1,20 (м, 3H); 1,27-2,60 (м, 1H); 3,93-4,40 (м, 4H); 7,10-8,03 (м, 4H).

Пример 2. 3-(11'-Оксиундека-1',9'-дин-1'-ил)-*N*-метилбензогидроксамовая кислота.

А. 3-Йод-*N*-метилбензогидроксамовая кислота.

8,39 г 3-йодбензоилхлорида растворяют в смеси из 30 мл тетрагидрофурана и 15 мл воды и при перемешивании при 0°C порциями прибавляют 2,22 г *N*-метилгидроксиламина. Дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают еще в течение 3 ч. Затем многократно экстрагируют эфиром. Экстракт дважды промывают водой, сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают в вакууме. Остаток обрабатывают смесью *n*-гексана и эфира в соотношении 1:2 и оставляют в холодильнике. При этом образуется 6,45 г соединения формулы (I) в виде белых кристаллов, которые плавятся при 97-99°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,35 (с, 3H); 6,90-7,87 (м, 5H).

Б. 3-(11'-Оксиундека-1',9'-дин-1'-ил)-*N*-метилбензогидроксамовая кислота.

0,17 г ундека-2,10-дин-1-ола, 0,287 г 3-йод-*N*-метилбензогидроксамовой кислоты, 0,015 г хлорида бис-(трифенилфосфин)-палладия (II) и 0,004 г йодида меди (I) подвергают реакции аналогично примеру 1В. В результате очистки сырого продукта посредством HPLC с применением смеси метанола, воды, тетрагидрофурана и фосфатного буфера в соотношении 65:35:5:2, имеющей pH 5, в качестве элюента получают 0,23 г соединения формулы (I) в виде воскообразной массы.

ЯМР-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,27-1,85 (м, 8H); 2,00-2,57 (м, 4H); 3,20 (с, 3H); 3,87-4,13 (м, 2H); 4,73-5,00 (т, 1H); 7,17-7,57 (м, 4H); 9,80 (с, 1H).

Пример 3. Пиперидид-3-(11'-оксиундека-1',9'-дин-1'-ил)-бензойной кислоты.

А. Пиперидид-3-йодбензойной кислоты.

0,90 г 3-йодбензоилхлорида прикапывают при перемешивании и охлаждении в ледяной бане к 6,8 мл пиперидина. Оставляют на 3 ч при комнатной температуре, выпаривают в вакууме и хроматографируют остаток на силикагеле 60 (0,063-0,200 мм) смесью петролейного эфира и эфира в соотношении 1:1. Получают 0,97 г соединения формулы (I).

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,40-1,80 (м, 6H); 3,20-3,70 (м, 4H); 6,85-7,73 (м, 4H).

Б. Пиперидид-3-(11'-оксиундека-1',9'-диин-1-ил)-бензойной кислоты.

По аналогии с примером 1B подвергают реакции 0,12 г ундека-2,10-диин-1-ола, 0,23 г пиперидида 3-йодбензойной кислоты, 0,011 г хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия (II) и 0,003 г йодида меди (I). Путем хроматографии на колонне сырого продукта смесью н-гексана и эфира в соотношении 1:3 получают 0,198 г соединения формулы (I).

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,23-1,90 (м, 15H); 2,03-2,57 (м, 4H); 3,17-3,80 (м, 4H); 4,07-4,30 (м, 2H); 7,07-7,43 (м, 4H).

Пример 4. Этиловый эфир 3-(11'-оксиундека-1',9'-диин-1-ил)-бензойной кислоты.

А. Ундека-2,10-диин-1-ол.

К 3,24 г дека-1,9-диин-1-ола в 300 мл абсолютного тетрагидрофурана при -40°C при перемешивании под потоком высушенного азота в течение часа по каплям прибавляют 59,4 мл раствора н-бутиллития, дополнительно перемешивают в течение 1 ч и при этом повышают температуру до 0°C, добавляют 6,00 г параформальдегида и нагревают до температурной флегмы. DC: смесь петролейного эфира и эфира в соотношении 3:2. После окончания реакции разлагают насыщенным раствором хлористого аммония и многократно экстрагируют эфиром. Эфирные фазы сушат над сульфатом натрия и выпаривают в вакууме. Маслянистый остаток очищают путем хроматографии на колонне смесью петролейного эфира и эфира в соотношении 3:2. При этом образуется 8,27 г соединения формулы (I) в жидком виде, которое в холодильнике постепенно застывает и затем имеет точку плавления 25°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,27-1,80 (м, 9H); 1,85-2,00 (т, 1H); 2,00-2,40 (м, 4H); 4,10-4,30 (т, 2H).

Данный продукт можно также получить путем отщепления тетрагидропиральной группы от полученного в примере 1B вещества.

Б. Сложный этиловый эфир 3-(11'-оксиундека-1',9'-диин-1-ил)-бензойной кислоты.

По аналогии с примером 1B подвергают реакции 0,205 г ундека-2,10-диин-1-ола и 0,345 г сложного этилового эфира 3-йодбензойной кислоты при каталитическом действии 0,018 г хлорида бис-(трифенилфосфин)-палладия (II) и 0,005 г йодида меди (I). После хроматографии на колонне смесью н-гексана и эфира в соотношении 1:1 получают 0,315 г соединения формулы (I).

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,10-1,80 (м, 12H); 2,00-2,60 (м, 4H); 4,03-4,50 (м, 4H); 7,03-8,00 (м, 4H).

Пример 5. N,N-Диметиламид 3-(11'-оксиундека-1',9'-диин-1-ил)-бензойной кислоты.

А. N,N-Диметиламид-[3-(11'-тетрагидро-2"-пиранилокси)-ундека-1',9'-диин-1-ил]-бензойной кислоты.

1,581 г N,N-диметиламида-3-йодбензойной кислоты (полученного из 3-йодбензоилхлорида и диметиламина по аналогии с примером 3A) и 1,427 г продукта из примера 1B растворяют в 7,2 мл абсолютного триэтиламина и прибавляют 0,054 г йодида меди (I), а также 0,121 г хлорида бис-(трифенилфосфин)-палладия (II). DC: петролейный эфир: этилацетат 3:4. После окончания реакции разбавляют эфиром, фильтруют и фильтрат выпаривают в вакууме. Остаток очищают путем хроматографии на колонне смесью петролейного эфира и этилацетата в соотношении 3:4. Получают 1,93 г соединения формулы (I).

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,27-1,39 (м, 14H); 2,03-2,60 (м, 4H); 3,03 (м, 6H); 3,23-4,03 (м, 2H); 4,03-4,13 (м, 2H); 4,60-4,90 (м, 1H); 7,04-7,47 (м, 4H).

Б. N,N-Диметиламид-3-(11'-оксиундека-1',9'-диин-1-ил)-бензойной кислоты.

Действуют по аналогии с примером 1Г. Из 0,824 г продукта из примера 5 в 20 мл этанола и 0,055 г пиридиний-толуол-4-сульфоната после хроматографии на колонне смесью петролейного эфира и этилацетата в соотношении 3:4 получают 0,571 г соединения формулы (I).

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,30-1,93 (м, 8H);  
2,04-2,60 (м, 4H); 3,02 (s, 6H);  
4,04-4,37 (м, 2H); 7,10-7,51 (м, 4H).

Пример 6. А. 13,42 г дека-1,9-диин растворяют в 200 мл абсолютного тетрагидрофурана. В охлажденный до температуры (-78)-(-70)°С раствор добавляют в течение 1 ч по каплям 32 мл раствора н-бутиллития, перемешивают еще 60 мин в охлаждающей бане и затем в течение 15 мин прибавляют по каплям к полученному таким путем раствору моноклетинового соединения дека-1,9-диин раствор 7,4 мл циклогексилальдегида в 15 мл абсолютного тетрагидрофурана. В течение 5 ч дают нагреться до 0°С и затем разлагают насыщенным раствором хлористого аммония в объеме 50 мл. Смесь экстрагируют эфиром, экстракт промывают насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над сульфатом натрия и выпаривают. После хроматографии на колонне остатка смесью петролейного эфира и эфира в соотношении 3:1 получают 7,22 г 1-циклогексилундека-2,10-диин-1-ола.

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,75-2,40 (м, 25H); 3,90-4,20 (м, 1H).

Б. По аналогии с примером 1В в присутствии хлорида бис-(трифенилфосфин)-палладия (II), йодида меди (I) и триэтиламина его подвергают реакции с соответствующими производными 3-йодбензойной кислоты и таким путем получают следующие соединения.

i) Морфолид 3-(11'-циклогексил-11'-оксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензойной кислоты. Выход 69,6% от теории. ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,87-2,07 (м, 20H); 2,03-2,60 (м, 4H); 3,35-3,87 (м, 8H); 3,90-4,23 (м, 4H); 7,07-7,43 (м, 4H).

ii) 3-(11'-Циклогексил-11'-оксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-N-метилбензогидроксамовой кислоты. Выход 52,5% от теории. ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,75-2,05 (м, 20H); 2,05-2,60 (м, 4H); 3,33 (s, 3H); 3,93-4,20 (м, 1H); 7,13-7,57 (м, 4H).

iii) 3-(11'-Циклогексил-11'-оксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензойной кислоты-(N<sup>4</sup>-метил)-пиперазид. Выход 61,3% от теории. ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,90-2,03 (м, 20H); 2,05-2,53 (м, 11H); 3,30-3,73 (м, 4H); 3,87-4,15 (м, 1H); 7,05-7,37 (м, 4H).

Пример 7. Действуют аналогично примерам 1-6 и из соответствующих исходных материалов получают следующие соединения.

А. Амид 3-(11'-оксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-N-метил-П-метоксибензойной кислоты. Выход 71% от теории. ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,33-1,85 (м, 9H); 2,00-2,60 (м, 4H); 3,27 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,00-4,30 (м, 2H); 6,93-7,60 (м, 4H).

Б. Пирролидид 3-(11'-оксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензойной кислоты. Выход 62,5% от теории. ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,33-2,50 (м, 17H); 3,15-3,70 (м, 4H); 4,07-4,23 (м, 2H); 7,10-7,47 (м, 4H).

В. N-[3-(11'-оксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензоил]-гексаметиленмин. Выход 66,6% от теории. ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,33-4,95 (м, 17H); 2,00-2,50 (м, 4H); 3,10-3,70 (м, 4H); 4,05-4,20 (м, 2H); 6,95-7,30 (м, 4H).

Г. N-пентиламид 3-(11'-оксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензойной кислоты. Выход 87,2% от теории. ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,63-2,53 (м, 21H); 3,07-3,53 (м, 2H); 3,93-4,13 (м, 2H); 5,60-6,11 (м, 1H); 6,83-7,53 (м, 4H).

Д. 3-(11'-Оксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензойной кислоты-[N,N-ди-(н-пропил)]-амид. Выход 89,6% от теории. ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,41-2,63 (м, 22H); 2,73-3,60 (м, 4H); 3,93-4,27 (м, 2H); 6,83-7,40 (м, 4H).

Е. 3-(11'-Оксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензойной кислоты-(N-метил-N-ацетокси)-амид. Выход 73,1% от теории. ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,35-1,80 (м, 9H); 1,93 (s, 3H); 1,90-2,53 (м, 4H); 3,25 (s, 3H); 3,93-4,23 (м, 2H); 6,95-7,40 (м, 4H).

Ж. N-Пропиламид-3-(11'-оксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензойной кислоты. Выход 86,5% от теории. ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,70-2,53 (м, 17H); 3,11-3,51 (м, 2H); 3,92-4,20 (м, 2H); 5,51-6,13 (м, 1H); 6,90-7,61 (м, 4H).

З. 3-(11'-Оксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензойной кислоты-[N,N-ди-(изопропил)]-амид. Выход 82,9% от теории. ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,16-2,51 (м, 24H); 3,37-3,73 (м, 2H); 3,93-4,17 (м, 2H); 6,83-7,27 (м, 4H).

Пример 8. А. Растворяют 1,0 г продукта из примера 7 в смеси из 10 мл абсолютного тетрагидрофурана и 1,13 мл пиридина и затем в условиях охлаждения ледяной водой по кап-

лям добавляют 1,06 мл уксусного ангидрида. После этого дают нагреться до комнатной температуры. Через 20 ч выпаривают в вакууме и остаток очищают путем хроматографии на колонне смесью эфира и петролейного эфира в соотношении 2:1. Получают 0,968 г н-пентиламида 3-(11'-ацетоксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензойной кислоты в виде белых кристаллов с температурой плавления 52°C.

ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,67-1,93 (м, 17H); 2,06 (с, 3H); 1,98-2,67 (м, 4H); 3,11-3,56 (м, 2H); 4,43-4,67 (м, 2H); 5,80-6,27 (м, 1H); 6,93-7,67 (м, 4H).

Б. Действуют как в примере 8А, но берут продукты примеров 7Д и 7Е и получают следующие соединения.

i) [(N,N-ди-(н-пропил)]-амид-3-(11'-ацетоксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензойной кислоты. Выход 90,0% от теории. ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,43-2,51 (м, 22H); 2,09 (с, 3H); 2,73-3,47 (м, 4H); 4,33-4,59 (м, 2H); 6,83-7,27 (м, 4H).

ii) (N-Метил-N-ацетокси)-амид-3-(11'-ацетоксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензойной кислоты. Выход 87,3% от теории. ЯМР-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,30-1,75 (м, 8H); 1,97 (с, 3H); 2,03 (с, 3H); 2,0-2,5 (м, 4H); 3,33 (с, 3H); 4,5-4,65 (м, 2H); 7,13-7,47 (м, 4H).

Пример 9. N,N-диметиламид-3-(11'-оксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензойной кислоты.

Процесс проводят аналогично примеру 5А, но вместо бис-(трифенилфосфин)-палладий (II) хлорида используют 0,135 г бис-(трифенилфосфин)-палладий (II) ацетата, получая в результате такой же продукт, как и в примере 5А, с выходом 1,797 г. От этого продукта аналогично примеру 5А отщепляют тетрагидропиранил-2-группу. При этом образуется 1,225 г целевого соединения.

Пример 10. Пиперидид-3-(11'-оксиундека-1',9'-диин-1'-ил)-бензойной кислоты.

В условиях примера 1В проводят реакцию между 0,33 г ундека-2,10-диин-1-ола и 0,63 г пиперидида 3-йодбензойной кислоты в присутствии 0,093 г тетракис-(трифенилфосфин)-палладия и 0,011 г йодистой меди (I). Полученный сырой продукт подвергают очистке с помощью колоночной хрома-

тографии, используя в качестве подвижной фазы смесь н-гексана и эфира в соотношении 1:3. В результате получают 0,5 г целевого соединения, характеристики <sup>1</sup>H-ЯМР-спектра которого совпадают с характеристиками продукта в соответствии с примером 3Б.

Для определения тормозящего действия на 5-липоксигеназу *in vitro* выращивались базофильные лейкемические лейкоциты крыс. После достижения концентрации клеток примерно 10<sup>6</sup> клеток на 1 мл в 400 г питательной среды их отделяли путем центрифугирования. Остаток суспендировали в 50 мМ буферном растворе фосфата калия с pH 7,4, получая в результате суспензию с концентрацией клеток 1,5 · 10<sup>7</sup> клеток на 1 мл.

По 1 мл приготовленной таким образом суспензии смешивали с индометацином (10 мкМ) и хлористым кальцием (2 мМ) и выдерживали в течение 5 мин при комнатной температуре в присутствии или отсутствии одного из испытуемых соединений с меченной радиоактивным изотопом арахидоновой кислотой и ионофором кальция А 23 187. После подкисления до pH 5 образующиеся под действием 5-липоксигеназы метаболиты арахидоновой кислоты экстрагировали этилацетатом и разделяли с помощью тонкослойной хроматографии, используя подходящую для лейкотриенов подвижную фазу.

Распределение радиоактивности по отдельным метаболитам определяли с помощью тонкослойного сцинтиллографа. Процентное отношение количеств образующихся под действием 5-липоксигеназы продуктов (5-НЕТЕ и LTB<sub>4</sub>) к количеству или концентрации суммарной радиоактивности соответственно испытуемого соединения формулы (I) дает величину IC<sub>50</sub> (т.е., концентрацию, при которой происходит 50%-ное торможение действия 5-липоксигеназы).

Значения IC<sub>50</sub> для соединений, полученных по указанным примерам, даны в таблице.

Воздействие испытуемых веществ на активность циклооксигеназ исследовали с помощью микросом семенного пучья овец, суспендированных в буфере фосфата калия (50 ммоль), pH 7,0 в присутствии 2,2'-азино-ди-[3-этилбензотиазолинсульфоновой кислоты-(6)] путем инкубирования с испытуемым

веществом и арахидоновой кислотой и фотометрического измерения при 420 нм. При этом было обнаружено, что значения  $IC_{50}$  для торможения циклооксигеназ более чем в 50 раз, частично более чем в 400 раз превышает значения  $IC_{50}$  для торможения 5-липоксигеназ, т.е. что испытываемые вещества вызывают весьма специфическим образом лишь торможение активности липоксигеназ.

На основе данного благоприятного воздействия на метаболизацию ненасыщенных жирных поликислот, в частности тормозящего воздействия на образование метаболитов арахидоновой кислоты 5-липоксигеназ, например 5-оксипероксиизокотетраеновой кислоты (5-HPETE), 5-оксизикотетраеновой кислоты (5-HETE) или SRS-A, новые производные бензойной кислоты формулы I вызывают в организме человека или млекопитающих многочисленные ценные физиологические эффекты, например противоаллергические, антианафилактические, противовоспалительные, противоастматические, понижающие кровяное давление и стимулирующие кровоток (коронарное и церебральное кровообращение), уменьшение агрегации лейкоцитов или образования лейкоцитарных тромбов и т.д. Так как новые соединения формулы I являются в химическом и метаболическом отношении достаточно стабильными и стойкими при хранении для терапевтического применения, то они пригодны для применения в качестве лекарственных средств, например, как противоаллергические, антианафилактические, противовоспалительные, противоастматические, противогипертензивные, противотромботические средства, средства для профилактики или терапии ишемического инфаркта миокарда, нарушений коронарных и/или церебральных артерий и т.д.

Получаемые новые производные бензойной кислоты обладают низкой токсичностью, которая проявляется лишь при применении гораздо большей дозы, чем лечебная или профилактическая. Поэтому их можно давать человеку или животному как таковые или в подходящей фармацевтической форме, которая содержит в качестве активного вещества одно или несколько соединений формулы I. Предписанное пациенту количество активного вещества меняется в зависимости, например, от веса па-

циента, способа применения, показаний и степени тяжести заболевания. С учетом этих факторов содержание активного вещества на разовую дозу составляет в основном 0,01-50 мг, а именно в лекарственных формах для парентерального применения 0,01-10 мг, в лекарственных формах для орального или ректального применения 0,1-50 мг.

Лекарственные средства для парентерального применения могут представлять собой как растворы, так и суспензии, но могут также применяться и легко реконститулируемые сухие препараты.

Вполне пригодными формами применения являются также распылители для внутриносового или орального применения или введения веществ через бронхи.

Для многих случаев применения в профилактических или терапевтических целях целесообразно использовать также применяемые орально лекарственные формы соединений формулы I, например таблетки, драже, капсулы, грануляты, капли и соки или сиропы, а также свечи и лекарственные формы, применяемые через кожу (например, пластыри, содержащие активные вещества в растворенном виде, при известных обстоятельствах с добавлением средств, стимулирующих проникновение через кожу, или т.п.). Эти лекарственные формы, применяемые орально, ректально или через кожу, предпочтительно изготавливаются так, чтобы активное вещество выделялось из них замедленно с тем, чтобы таким образом в течение длительного периода (например, 24 ч) обеспечить равномерное снабжение пациента активным веществом.

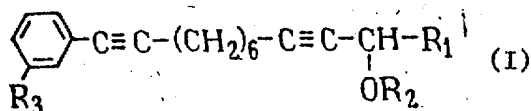
Все указанные лекарственные формы сами по себе известны, и так как соединения формулы I являются химически весьма стабильными, их введение в эти лекарственные формы не представляет для специалиста никаких проблем. При изготовлении этих лекарственных средств следует подходить с особой точностью к выбору вспомогательных материалов, т.е. веществ-носителей, красящих веществ, веществ, корригирующих неприятный вкус лекарства, связывающих веществ, средств взрывания таблеток и так далее, и в особенности при изготовлении лекарственных форм, применяемых паренте-

рально, следует обращать внимание на стерильность и, если они находятся в жидком виде, на изотопию.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет получить новые производные бензойной кислоты, химически и метаболически достаточно стабильные для терапевтического применения и оказывающие специфическое тормозящее действие по отношению к 5-липоксигеназе.

#### Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных бензойной кислоты общей формулы



где  $\text{R}_1$  - водород или циклогексил,

$\text{R}_2$  - водород или ацетил;

$\text{R}_3$  - группа формулы  $-\text{COOR}_4$ ,

где  $\text{R}_4$  -  $\text{C}_7\text{-C}_3$ -алкил,

или  $\text{R}_3$  - группа формулы  $-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{matrix}$ ,

где  $\text{R}_5$  - водород или  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкил;

$\text{R}_6$  -  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -алкил

или  $\text{R}_5$  и  $\text{R}_6$  вместе - группа  $-(\text{CH}_2)_p-$ ,

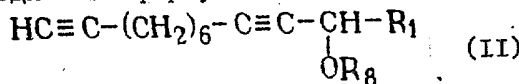
где  $p$  - число, равное 4, 5 или 6,

или  $\text{R}_3$  - группа формулы  $-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{OR}_7 \end{matrix}$ ,

где  $\text{R}_7$  - водород, метил или ацетил,

или  $\text{R}_3$  - группа формулы  $-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} \text{Y} \\ \text{Y} \end{matrix}$

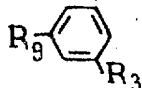
где  $\text{Y}$  - кислород или группа  $>\text{N}-\text{CH}_3$ , отличающийся тем, что соединение формулы



где  $\text{R}_1$  имеет указанное значение;

$\text{R}_8$  - водород или тетрагидропиранил-2-группа,

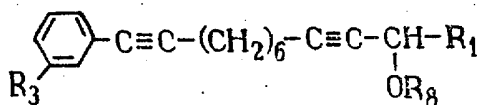
подвергают при комнатной температуре взаимодействию с соединением формулы



где  $\text{R}_3$  имеет указанное значение,

$\text{R}_9$  - бром или йод,

в присутствии находящегося при температуре реакции в жидком состоянии вторичного или третичного амина, комплексного палладиевого катализатора из группы, состоящей из хлорида или ацетата бис-(трифенилфосфин)-палладия (II) или тетракис-(трифенилфосфин)-палладия, взятого в количестве 0,02-0,04 моль на 1 моль соединения формулы II, и йодида меди (I), взятого в количестве 0,02-0,05 моль на 1 моль соединения формулы II с образованием в результате соединения формулы



где  $\text{R}_1, \text{R}_2$  и  $\text{R}_8$  имеют указанные значения,

которое затем путем отщепления остатка  $\text{R}_8$  (если он не означает водород) и при желании введения ацетила (в значении остатка  $\text{R}_2$ ) переводят в соединение формулы I.

Продукт в соответствии с примером	IC <sub>50</sub> , мкМ	Продукт в соответствии с примером	IC <sub>50</sub> , мкМ
1	17	7В	13
2	1,0	7Г	4,4
3	2,3	7Д	2,4
4	7,5	7Е	0,5
5	17	7Ж	10,0
6Bi	12	7З	1,6
6Bii	0,5	8А	7,0
6Biii	9,4	8Bi	10,3
7А	14	8Bii	0,62
7Б	5,8		

ВНИИПИ Заказ 6981/58

Тираж 370

Подписное

Произв.-полигр. пр-тие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4