



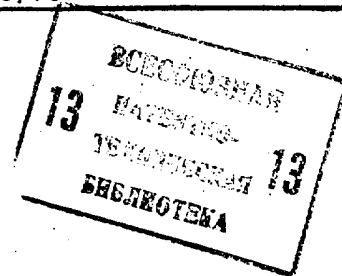
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1170969** A

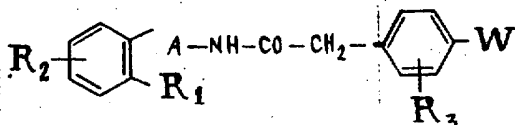
(51) 4 C 07 C 103/76

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 3608901/23-04
(22) 17.06.83
(31) Р 3225188.2; Р 3225155.6
(32) 06.07.82
(33) ФРГ
(46) 30.07.85. Бюл. № 28
(72) Вольфганг Грель, Рудольф Гурнаус, Герхард Грисс, Роберт Заутер, Экард Руппрехт, Иоахим Кэлинг и Бернхард Эйзеле (ФРГ)
(71) Др. Карл Томэ, ГмБХ (ФРГ).
(53) 547.466.07(088.8)
(56) Патент Бельгии № 837311, кл. С 07 С, опублик. 1980.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ.
(57) Способ получения производных фенилуксусной кислоты общей формулы (I)



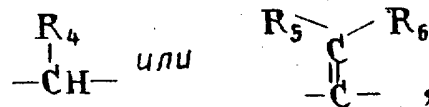
где R_1 - неразветвленная алкилениминогруппа с 4-9 атомами углерода, незамещенная и/или моно- или дизамещенная алкильными группами с 1-3 атомами углерода, или диалкиламиногруппа с 1-5 атомами углерода в каждой алкильной части;

R_2 - атом водорода, фтора, хлора, брома или йода, гидроксильная, трифторметильная группы, нитрогруппа, аминогруппа, пиперидиногруппа, алкильная, алкоксильная, алкилсульфонильная, алкилсульфонильная, алкилсульфониль-

ная группы, фенилалкокси-группа, алканоилоксигруппа, алканоиламиногруппа, алкиламино- или диалкиламиногруппы, причем каждая алкильная группа может содержать 1-3 атома углерода;

R_3 - алкильная группа с 1-3 атомами углерода, атом водорода или галогена;

A - группа формулы



R_4 - алкильная группа с 1-3 атомами углерода, незамещенная или замещенная алкоксигруппой с 1-3 атомами углерода или фенильной группой, алкильная группа с 4-7 атомами углерода, алкенильная группа с 3-5 атомами углерода, циано- или алкилениминокарбонильная группа с 4-6 атомами углерода в алкиленовой части, аминокарбонильная группа незамещенная или моно- или дизамещенная алкильной или фенилалкильной группами с 1-3 атомами углерода в алкильной части, арильная группа с 6 или 10 атомами углерода, незамещенная или моно- или дизамещенная атомами галогена, алкильной, гидроксильной, алкоксильной, фенилалкоксильной, алкилсульфонильной, алкилсульфинильной и/или алкилсульфонильной группами,

(19) **SU** (11) **1170969** A

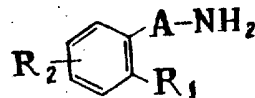
причем заместители могут быть одинаковыми или различными, а алкильная часть может содержать 1-3 атома углерода, или содержащая 1 или 2 атома азота гетероарильная группа с 4, 5, 8 или 9 атомами углерода;

R_5 и R_6 - одинаковые или различные, означают атом водорода или алкильные группы с 1-5 атомами углерода или вместе с атомом углерода означают фенилалкилиденную группу с 1-4 атомами углерода в алкилиденной части,

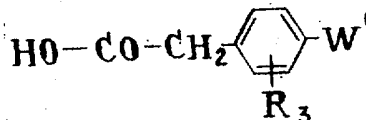
W - карбоксильная группа или алкоксикарбонильная группа с общим числом атомов углерода 2-6, в которой алкильная часть может быть замещена фенильной группой и, начиная с β -атома углерода, может быть замещена одной или двумя гидроксильными группами, алкоксигруппой, алканоилогруппой, диалкиламиногруппой, алкилениминогруппой или пиридинкарбонилгруппой, причем каждая алкильная часть может содержать 1-3 атома углерода, а алкилениминогруппа может содержать 4-6 атомов углерода, алкенилоксикарбонилгруппа с общим числом атомов углерода от 4 до 6, алкильная группа с 1-3 атомами углерода, оксиметильная, формильная группы, цианогруппа,

аминкарбонильная, карбоксиметильная, 2-карбоксиэтильная, 2-карбоксиэтильная, 2,2-бис-(карбокси)-этильная, алкоксикарбонилметильная, 2-алкоксикарбонилэтильная, 2-алкоксикарбонилэтильная или 2,2-бис-(алкоксикарбонил)-этильная группы, причем алкоксигруппа может означать 1-3 атома углерода,

или их солей, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что соединение общей формулы (II)



где A , R_1 и R_2 имеют указанные значения, или его комплекс с литием или галогенидом магния, если A означает одну из приведенных винилиденных групп, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (III)

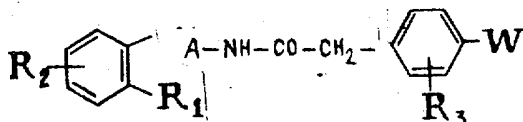


где R_3 имеет указанные значения;

N имеет приведенные для W значения или означает защищенную карбоксильную группу, или его реакционноспособным производным, таким как хлорангидрид или ангидрид, с последующим снятием защитной группы и выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

1

Изобретение относится к способу получения новых производных фенилуксусной кислоты, в частности к способу получения производных фенилуксусной кислоты общей формулы



где R_1 - неразветвленная алкилениминогруппа с 4-9 атомами

2

углерода, незамещенная и/или моно- или дизамещенная алкильными группами с 1-3 атомами углерода, или диалкиламиногруппа с 1-5 атомами углерода в каждой алкильной части;

R_2 - атом водорода, фтора, хлора, брома или йода, гидроксильная, трифторметильная группы, нитрогруппа, аминогруппа, пиперидиногруппа,

10

- па, алкильная, алкоксильная алкилсульфенильная, алкилсульфинильная, алкилсульфонильная группы, фенилалкоксигруппа, алканоилоксигруппа, алканоиламиногруппа, алкиламино- или диалкиламиногруппы, причем каждая алкильная группа может содержать 1-3 атома углерода;
- R_3 - алкильная группа с 1-3 атомами углерода, атом водорода или галогена
- A - группа формулы
- $$\begin{array}{c} R_4 \\ | \\ -CH- \end{array} \quad \text{или} \quad \begin{array}{c} R_5 \quad R_6 \\ \diagdown \quad / \\ C \\ | \\ -C- \end{array}$$
- R_4 - алкильная группа с 1-3 атомами углерода, незамещенная или замещенная алкоксигруппой с 1-3 атомами углерода или фенильной группой, алкильная группа с 4-7 атомами углерода, алкенильная группа с 3-5 атомами углерода, циано- или алкилениминокарбонильная группа с 4-6 атомами углерода в алкиленовой части, аминокарбонильная группа незамещенная или моно- или дизамещенная алкильной или фенилалкильной группами с 1-3 атомами углерода в алкильной части, арильная группа с 6 или 10 атомами углерода, незамещенная или моно- или дизамещенная атомами галогена, алкильной, гидроксильной, алкоксильной, фенилалкоксильной, алкилсульфенильной и/или алкилсульфонильной группами, причем заместители могут быть одинаковыми или различными, а алкильная часть может содержать 1-3 атома углерода, или содержащая 1 или 2 атома азота гетероарильная группа с 4, 5, 8 или 9 атомами углерода,
- R_5 и R_6 - одинаковые или различные, означают атом водорода или алкильные группы с 1-5 атомами углерода или вместе с атомом углерода означают фенилалкилиденовую группу с 1-4 атомами углерода в алкилиденовой части,

W - карбоксильная группа или алкоксикарбонильная группа с общим числом атомов углерода 2-6, в которой алкильная часть может быть замещена фенильной группой и, начиная с β -атома углерода, может быть замещена одной или двумя гидроксильными группами, алкоксигруппой, алканоилоксигруппой, диалкиламиногруппой или пирдинкарбонилоксигруппой, причем каждая алкильная часть может содержать 1-3 атома углерода, а алкилениминогруппа может содержать 4-6 атомов углерода, алкенилоксикарбонилгруппа с общим числом атомов углерода от 4 до 6, алкильная группа с 1-3 атомами углерода, гидроксиметильная, формильная группы, цианогруппа, аминокарбонильная, карбоксиметильная, 2-карбоксизетильная, 2-карбоксизетильная, 2,2-бис-(карбокси)-этильная, алкоксикарбонилметильная, 2-алкоксикарбонилэтильная, 2-алкоксикарбонилэтильная или 2,2-бис-(алкоксикарбонил)-этильная группы, причем алкоксигруппа может означать 1-3 атома углерода,

или их солям.

Указанные соединения обладают снижающей содержание сахара в крови активностью.

Целью изобретения является способ получения новых производных фенилуксусной кислоты, обладающих более высокой активностью по снижению уровня сахара в крови.

Способ иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Сложный этиловый эфир 4-[N-(α -(4-метилфенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

К 4,2 г (15 ммоль) α -(4-метилфенил)-2-пиперидинобензиламина и 3,4 г (16,5 ммоль) 4-этоксикарбонилфенилуксусной кислоты, растворенных в 40 мл ацетонитрила, добавляют поочередно 4,7 г (18 ммоль) трифенилфосфина, 3 г (30 ммоль) триэтиламина и 1,5 мл (15 ммоль) четыреххло-

ристого углерода. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C, затем сгущают и после подкисления 5 н. соляной кислотой экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Затем кислую водную фазу несколько раз экстрагируют метиленхлоридом. Экстракты метиленхлорида промывают раствором бикарбоната натрия сушат над сульфатом магния и сгущают. Остаток сгущения растирают этанолом и отсасывают.

Выход 4,55 г (65% от теории); т.пл. 177-178°C.

Вычислено, %: С 76,57; Н 7,28; N 5,95.

Найдено, %: С 76,19; Н 7,16; N 5,82.

Аналогично примеру 1 получают следующие соединения: сложный этиловый эфир 4-[N-[α-(3-метилфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 48% от теории, т.пл. 159-160°C.

Вычислено, %: С 76,57; Н 7,28; N 5,95

Найдено, %: С 76,80; Н 7,35; N 5,76;

сложный этиловый эфир 4-[N-[α-(2-метилфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 35,4% от теории, т.пл. 196-198°C.

Вычислено, %: С 76,57; Н 7,28; N 5,95

Найдено, %: С 76,65; Н 7,35; N 5,90;

сложный этиловый эфир 4-[N-[α-(4-метоксифенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 45% от теории, т.пл. 167-168°C.

Вычислено, %: С 75,05; Н 7,04; N 5,76

Найдено, %: С 73,72; Н 6,99; N 5,62;

сложный этиловый эфир 4-[N-[α-(4-бензилоксифенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 96% от теории, т.пл. 154-155°C.

Вычислено, %: С 76,84; Н 6,81; N 4,98

Найдено, %: С 76,82; Н 6,68;

N 5,03;

сложный этиловый эфир 4-[N-[α-(4-фторфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 58% от теории, т.пл. 174-176°C.

Вычислено, %: С 73,40; Н 6,58; N 5,90

Найдено, %: С 73,55; Н 6,72; N 5,91;

сложный этиловый эфир 4-[N-[α-(2-фторфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 83% от теории, т.пл. 173-175°C.

Вычислено, %: С 73,40; Н 6,58; N 5,90

Найдено, %: С 73,61; Н 6,62; N 5,85;

сложный этиловый эфир 4-[N-[α-(4-хлорфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 57% от теории, т.пл. 178-181°C.

Вычислено, %: С 70,94; Н 6,36; N 7,51; Cl 7,22

Найдено, %: С 71,10; Н 6,56; N 5,26; Cl 7,11;

сложный этиловый эфир 4-[N-[α-(3-хлорфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 71% от теории, т.пл. 153-156°C.

Вычислено, %: С 70,94; Н 6,36; N 5,71; Cl 7,22

Найдено, %: С 70,86; Н 6,26; N 5,65; Cl 7,25

сложный этиловый эфир 4-[N-[α-(2-хлорфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 66% от теории, т.пл. 196-198°C.

Вычислено, %: С 70,94; Н 6,36; N 5,71; Cl 7,22

Найдено, %: С 70,90; Н 6,30; N 5,61; Cl 7,10

сложный этиловый эфир 4-[N-[α-(4-метилмеркаптофенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 84% от теории, т.пл. 173-175°C.

Вычислено, %: С 71,68; Н 6,82; N 5,57; S 6,38

Найдено, %: С 71,92; Н 6,97; N 5,45; S 6,21;

сложный этиловый эфир 4-[N-[5-хлор- α -(2-хлорфенил-2-пиперидинобензил)]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 92% от теории, т.пл. 213-215°C.

Вычислено, %: С 66,28; Н 5,75; N 5,33; Cl 13,49

Найдено, %: С 66,45; Н 5,86; N 5,25; Cl 13,51;

сложный этиловый эфир 4-[N-[2-пиперидино- α -(2-пиридил)-бензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты;

Выход 51% от теории, т.пл. 158-159°C.

Вычислено, %: С 73,50; Н 6,83; N 9,18

Найдено, %: С 73,40; Н 6,95; N 9,10;

сложный этиловый эфир 4-[N-[2-пиперидино- α -(3-пиридил)-бензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты;

Выход 85% от теории, т.пл. 172°C.

Вычислено, %: С 73,50; Н 6,86; N 9,18

Найдено, %: С 73,42; Н 6,76; N 9,25;

сложный этиловый эфир 4-[N-[2-пиперидино- α -(4-пиридил)-бензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты;

Выход 20% от теории, т.пл. 150-152°C.

Вычислено, %: С 73,50; Н 6,83; N 9,18

Найдено, %: С 73,61; Н 6,91; N 9,15;

сложный этиловый эфир 4-[N-(6-хлор- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 12% от теории, т.пл.: масло. 40
Вычислено, %: мольный пик м/е = 490/492

Найдено: мольный пик м/е = 490/492;

сложный этиловый эфир 4-[N-(4-хлор- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 37% от теории, т.пл. 148-150°C.

Вычислено, %: С 70,94; Н 6,36; N 5,71; Cl 7,22

Найдено, %: С 70,81; Н 6,25; N 5,61; Cl 7,12;

сложный этиловый эфир 4-[N-(3-хлор- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 74% от теории, т.пл. 176-178°C.

Вычислено, %: С 70,94; Н 6,39; N 5,71; Cl 7,22

Найдено, %: С 70,59; Н 6,25; N 5,68; Cl 7,16;

5 сложный этиловый эфир 4-[N-(6-метил- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 65% от теории, т.пл.:масло.

Вычислено: мольный пик м/е = 470

10 Найдено: мольный пик м/е = 470; сложный этиловый эфир 4-[N-(5-метил- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

15 Выход 48% от теории, т.пл. 171-173°C.

Вычислено, %: С 76,57; Н 7,28; N 5,95.

1 Найдено, %: С 76,75; Н 7,35; N 5,72;

20 сложный этиловый эфир 4-[N-(4-метил- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 76% от теории, т.пл. 133-135°C.

25 Вычислено, %: С 76,57; Н 7,28; N 5,95

Найдено, %: С 76,51; Н 7,16; N 5,83;

30 сложный этиловый эфир 4-[N-(5-метокси- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 10% от теории, т.пл. 122-125°C.

35 Вычислено: мольный пик м/е = 486

Найдено: мольный пик м/е = 486;

сложный этиловый эфир 4-[N-(6-метокси- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 97% от теории, т.пл.:масло.

Вычислено: мольный пик м/е 486

Найдено: мольный пик м/е 486;

сложный этиловый эфир 3-хлор-4-[N-(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 42% от теории, т.пл. 175-176°C.

Вычислено, %: С 70,93; Н 6,36; N 5,71; Cl 7,22

50 Найдено, %: С 70,65; Н 6,36; N 5,50; Cl 7,29;

сложный этиловый эфир 4-[N-(2-диметиламино- α -фенилбензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

55 Выход 67% от теории, т.п. 116-118°C.

Вычислено, %: С 74,97; Н 6,77; N 6,73

Найдено, %: С 75,13; Н 6,60;
N 6,78;
сложный этиловый эфир 4-N-(2-ди-
-пропиламино- α -фенилбензил)-амино-
карбонилметил]-бензойной кислоты
Выход 76% от теории, т.пл. 138-
139°C.

Вычислено, %: С 76,24; Н 7,68;
N 5,93

Найдено, %: С 76,41; Н 7,79;
N 5,81;

сложный этиловый эфир 4-[N-2-окта-
гидро-1Н-азонино)- α -фенилбензил -
-аминокарбонилметил]-бензойной кис-
лоты

Выход 71% от теории, т.пл.: масло

Вычислено: мольный пик $m/e = 498$

Найдено: мольный пик $m/e = 498$;

сложный этиловый эфир 4-[N-[5-хлор-
-2-(2-метилпиперидино)- α -фенилбен-
зил]-аминокарбонилметил]-бензойной
кислоты

Выход 36,5% от теории, т.пл. 171-
173°C.

Вычислено, %: С 71,24; Н 6,58;
N 5,54; Cl 7,01

Найдено, %: С 71,45; Н 6,68;
N 5,59; Cl 7,20;

сложный этиловый эфир 4-[N-2-(3,3-
-диметилпиперидино)- α -фенилбензил]-
-аминокарбонилметил]-бензойной кис-
лоты

Выход 91% от теории, т.пл. 146-
148°C.

Вычислено, %: С 76,82; Н 7,49;
N 5,78

Найдено, %: С 76,91; Н 7,55;
N 5,61.

Пример 2. Сложный этиловый
эфир 4-[N-[α -(4-хлорфенил)-2-пипери-
динобензил]-аминокарбонилметил]-бен-
зойной кислоты.

К раствору 6,02 г (20 ммоль)
 α -(4-хлорфенил)-2-пиперидинобензил-
амина и 3,5 мл (25 ммоль) триэтил-
амина в 50 мл хлороформа добавляют
по каплям при охлаждении льдом раст-
вор 5 г (22,1 ммоль) 4-этоксикарбо-
нил-фенилацетилхлорида в 20 мл хло-
роформа, перемешивают в течение 2 ч
при комнатной температуре, добавляют
в воду и экстрагируют хлороформом.
Экстракты сушат и сгущают, остаток
сгущения хроматографируют на сили-
кагеле толуолом и сложным этиловым
эфиром уксусной кислоты 5:1.

Выход 5,6 г (57% от теории), т.
т.пл. 178-181°C.

Вычислено, %: С 70,94; Н 6,36;
N 5,71; Cl 7,22

Найдено, %: С 71,09; Н 6,47;
N 5,61; Cl 7,10.

5 Аналогично примеру 2 получают
сложный этиловый эфир 4-[N-[5-хлор-
-2-(3-метилпиперидино)- α -фенилбен-
зил]-аминокарбонилметил]-бензойной
кислоты.

10 Выход 54% от теории, т.пл. 178-
180°C.

Вычислено, %: С 71,24; Н 6,58;
N 5,54; Cl 7,01

Найдено, %: С 70,91; Н 6,64;

15 N 5,75; Cl 7,01.

Пример 3. 4-[N-[α -(4-Метил-
фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокар-
бонилметил]-бензойная кислота.

4,4 г (9,35 ммоль) сложного эти-
лового эфира 4-[N-[α -(4-метилфенил)-
-2-пиперидинобензил]-аминокарбонил-
метил]-бензойной кислоты растворяют
в 150 мл этанола при нагревании. За-
тем добавляют 20 мл 1 н.натрового
щелока и перемешивают в течение 3 ч
при 50°C. К реакционной смеси добав-
ляют 20 мл 1 н. соляной кислоты и
удаляют избыточный этанол путем
сгущения в испарителе. Оставшуюся
водную суспензию фильтруют и осадок
промывают водой. Затем перекристал-
лизуют из ацетонитрила.

Выход 2,45 г (59,3% от теории),
т.пл. 226-228°C.

35 Вычислено, %: С 75,99; Н 6,83;
N 6,33

Найдено, %: С 75,60; Н 6,75;
N 6,29.

Аналогично примеру 3 получают:
4-[N-[α -(3-метилфенил)-2-пиперидино-
бензил]-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота

Выход 72% от теории, т.пл. 202-
203°C.

45 Вычислено, %: С 75,99; Н 6,83;
N 6,33

Найдено, %: С 75,64; Н 6,91;

N 6,37;

50 4-[N-[α -(2-метилфенил)-2-пиперидино-
бензил]-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота

Выход 42,6% от теории, т.пл. 285-
290°C.

55 Вычислено, %: С 75,99; Н 6,83;
N 6,33

Найдено, %: С 76,05; Н 6,98;

N 6,25;

- 4-[N-[α -(4-метоксифенил)-2-пиперидино-бензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.
Выход 72,4% от теории, т.пл. 228-230°C.
Вычислено, %: C 73,34; H 6,59; N 6,11
Найдено, %: C 73,22; H 6,61; N 6,13;
- 4-[N-[α -(4-бензилоксифенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота. 10
Выход 57% от теории, т.пл. 219-221°C.
Вычислено, %: C 76,38; H 6,41; N 5,24
Найдено, %: C 76,05; H 6,44; N 5,24;
- 4-[N-[α -(4-фторфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота 20
Выход 75% от теории, т.пл. 238-240°C.
Вычислено, %: C 72,63; H 6,09; N 6,27
Найдено, %: C 72,98; H 6,29; N 6,32;
- 4-[N-[α -(2-фторфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота
Выход 87% от теории, т.пл. 280-283°C.
Вычислено, %: C 72,63; H 6,09; N 6,27
Найдено, %: C 72,70; H 6,10; N 6,32;
- 4-[N-[α -(4-хлорфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота
Выход 89% от теории, т.пл. 241-242°C.
Вычислено, %: C 70,05; H 5,88; N 6,05; Cl 7,66
Найдено, %: C 69,74; H 6,05; N 6,01; Cl 7,64;
- 4-[N-[α -(3-хлорфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота
Выход 53% от теории, т.пл. 223-225°C.
Вычислено, %: C 70,05; H 5,88; N 6,05; Cl 7,66
Найдено, %: C 70,28; H 5,98; N 5,78; Cl 7,84;
- 4-[N-[α -хлорфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота
Выход 98% от теории, т.пл. 303-305°C.
Вычислено, %: C 70,05; H 5,88; N 6,05; Cl 7,66
Найдено, %: C 69,88; H 6,05; N 5,87; Cl 7,74;
- 4-[N-[α -(4-метилмеркаптофенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота
Выход 84,86% от теории, т.пл. 225-227°C.
Вычислено, %: C 70,86; H 6,37; N 5,90; S 6,75
Найдено, %: C 70,34; H 6,37; N 5,68; S 6,82;
- 4-[N-[5-хлор- α -(2-хлорфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота
Выход 90% от теории, т.пл. 317-320°C.
Вычислено, %: C 65,19; H 5,27; N 5,63; Cl 14,25
Найдено, %: C 64,87; H 5,34; N 5,69; Cl 14,22;
- 4-[N-[2-пиперидино- α -(2-пиридил)-бензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота 25
Выход 81% от теории, т.пл. 160-161°C.
Вычислено, %: C 72,71; H 6,34; N 9,78
Найдено, %: C 72,43; H 6,39; N 10,00;
- 4-[N-[2-пиперидино- α -(3-пиридил)-бензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота. 35
Выход 72% от теории, т.пл. 252-253°C.
Вычислено, %: C 72,71; H 6,34; N 9,78
Найдено, %: C 72,56; H 6,53; N 9,60;
- 4-[N-[2-пиперидино- α -(4-пиридил)-бензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота. 40
Выход 68,5% от теории, т.пл. 260°C (разложение).
Вычислено, %: C 72,71; H 6,34; N 9,78
Найдено, %: C 72,31; H 6,29; N 9,63;
- 4-[N-(6-хлор- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота
Выход 82% от теории, т.пл. 91-94°C.
Вычислено, %: C 70,04; H 5,88; N 6,05; Cl 7,66

Найдено, %: С 69,61; Н 5,77;
N 5,96; Cl 7,78;
4-[N-(4-хлор- α -фенил-2-пиперидино-
бензил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота
Выход 61% от теории, т. пл. 221-
223°C.
Вычислено, %: С 70,05; Н 5,88;
N 6,05; Cl 7,66
Найдено, %: С 69,73; Н 5,89;
N 5,87; Cl 7,52;
4-[N-(3-хлор- α -фенил-2-пиперидино-
бензил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота
Выход 83% от теории, т.пл. 210-
213°C.
Вычислено, %: С 70,05; Н 5,88;
N 6,05; Cl 7,66
Найдено, %: С 70,31; Н 6,03;
N 5,90; Cl 7,79;
4-[N-(6-метил- α -фенил-2-пиперидино-
бензил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота.
Выход 64% от теории, т.пл. 165-
170°C (спекание начинается при 150°C)
Вычислено, %: С 75,99; Н 6,83;
N 6,33.
Найдено, %: С 75,73; Н 6,96;
N 6,14;
4-[N-(5-метил- α -фенил-2-пиперидино-
бензил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота.
Выход 97% от теории, т.пл. 243-
245°C.
Вычислено, %: С 75,99; Н 6,83;
N 6,33
Найдено, %: С 75,60; Н 7,01;
N 6,31;
4-[N-(4-метил- α -фенил-2-пиперидино-
бензил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота.
Выход 96% от теории, т.пл. 202-
203°C.
Вычислено, %: С 75,99; Н 6,83;
N 6,33
Найдено, %: С 76,04; Н 6,78;
N 6,23;
4-[N-(5-метокси- α -фенил-2-пиперидино-
бензил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота.
Выход 27% от теории,
Вычислено, %: С 73,34; Н 6,59;
N 6,11
Найдено, %: С 72,92; Н 6,68;
N 5,99;
4-[N-(6-метокси- α -фенил-2-пиперидино-
бензил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота

Выход 51,5% от теории, т.пл. 90-
95°C.
Вычислено, %: С 73,34; Н 6,59;
N 6,11
5 Найдено, %: С 73,03; Н 6,42;
N 5,86;
4-[N-5-хлор-2-(3,5-цис-диметилпипе-
ридино)- α -фенилбензил-аминокарбо-
нилметил]-бензойная кислота
10 Выход 81% от теории, т.пл. 253-
255°C.
Вычислено, %: С 70,93; Н 6,36;
N 5,71; Cl 7,22
Найдено, %: С 70,63; Н 6,51;
N 5,73; Cl 7,36;
15 4-[N-(2-диметиламино- α -фенил-бензил)-
аминокарбонилметил]-бензойная кис-
лота.
Выход 83% от теории, т.пл. 183-
184°C.
20 Вычислено, %: С 74,20; Н 6,23;
N 7,21
Найдено, %: С 74,31; Н 6,27;
N 7,16;
4-[N-(2-ди-н-пропиламино- α -фенил-
бензил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота
Выход 79% от теории, т. пл. 202-
204°C.
30 Вычислено, %: С 75,64; Н 7,26;
N 6,30
Найдено, %: С 75,74; Н 7,31;
N 6,15;
4-[N-[5-хлор-2-(2-метил-пиперидино)-
35 α -фенилбензил]-аминокарбонилметил]-
бензойная кислота
Выход 52% от теории, т.пл. 280-
282°C.
40 Вычислено, %: С 70,50; Н 6,13;
N 5,87; Cl 7,43
Найдено, %: С 70,14; Н 6,10;
N 5,75; Cl 7,45;
4-[N-[5-хлор-2-(3-метилпиперидино)-
45 α -фенилбензил]-аминокарбонилметил]-
бензойная кислота
Выход 66% от теории, т. пл. 246-
248°C.
Вычислено, %: С 70,50; Н 6,13;
N 5,87; Cl 7,43
50 Найдено, %: С 70,16; Н 6,07;
N 5,87; Cl 7,30;
4-[N-[2-(3,3-диметилпиперидино)- α -
фенилбензил]-аминокарбонилметил]-
бензойная кислота
55 Выход 59% от теории, т.пл. 238-
240°C.
Вычислено, %: С 76,28; Н 7,07;
N 6,14

Найдено, %: С 76,38; Н 7,28;
N 6,11;
3-хлор-4-[N-(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота

Выход 56% от теории, т.пл. 236-239°C.

Вычислено, %: С 70,04; Н 5,88;
N 6,05; Cl 7,66

Найдено, %: С 69,88; Н 5,77;
N 5,86; Cl 7,81;

4-[N-[2-(3,5-цис-дифенилпиперидино)-5-нитро- α -фенилбензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота

Выход 81% от теории, т.пл. 255°C (разложение).

Вычислено, %: С 69,44; Н 6,23;
N 8,38

Найдено, %: С 68,95; Н 6,44;
N 8,53;

4-[N-[2-(октагидро-1Н-азонино)- α -фенилбензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота

Выход 64,5% от теории, т.пл. 235-237°C.

Вычислено, %: С 76,56; Н 7,28;
N 5,95

Найдено, %: С 76,50; Н 7,30;
N 5,94

4-[N-(5-окси- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

Выход 71% от теории, т.пл. 98-101°C.

Вычислено, %: С 72,95; Н 6,35;
N 6,30

Найдено, %: С 72,98; Н 6,40;
N 6,47.

Пример 4. 4-[N-[α -(4-Метилфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-коричная кислота.

Получают путем щелочного омыления сложного этилового эфира 4-[N- α -(4-метилфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-коричной кислоты аналогично примеру 3.

Выход 84% от теории, т.пл. 173-176°C.

Вычислено, %: С 76,90; Н 6,88;
N 5,98.

Найдено, %: С 77,24; Н 7,01;
N 5,64.

Аналогично примеру 4 получают: 4-[N-(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-коричная кислота.

Выход 75% от теории, т.пл. 177-180°C.

Вычислено, %: С 76,62; Н 6,65;

N 6,16

Найдено, %: С 76,75; Н 6,57;

N 6,07.

5 Пример 5. 4-[N-[α -(4-Метилфенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензонитрил.

Получают из α -(4-метилфенил)-2-пиперидинобензиламина и 4-циано-фенилуксусной кислоты аналогично примеру 1.

Выход 64% от теории, т.пл. 144-146°C.

Вычислено, %: С 79,40; Н 6,90;
N 9,92

Найдено, %: С 79,10; Н 6,90;
N 9,78.

Аналогично примеру 5 получают 4-[N-(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензонитрил.

Выход 53% от теории, т.пл. 178-181°C.

Вычислено, %: С 79,18; Н 6,65;
N 10,26

Найдено, %: С 78,84; Н 6,55;
N 10,24.

Пример 6. Сложный этиловый эфир 4-[(2-метокси-1-(2-пиперидинофенил)-этил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

К раствору 0,55 г (2,34 ммоль) 2-метокси-1-(2-пиперидинофенил)-этиламина в 5 мл ацетонитрила добавляют поочередно 0,49 г (2,34 ммоль) 4-этоксикарбонил-фенилуксусной кислоты, 0,73 г (2,78 ммоль) трифенилфосфина, 0,50 мл (3,66 ммоль) триэтиламина и 0,23 г (2,34 ммоль) четыреххлористого углерода и перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре. Затем выпаривают под вакуумом и распределяют между этилацетатом и водой. Сушат органический экстракт и фильтруют и выпаривают под вакуумом. Полученный при выпаривании остаток очищают хроматографией на колонне на силикагеле (толуол и ацетон = 10/2).

50 Выход 0,45 г (45% от теории), т.пл. 122-123°C.

Вычислено, %: С 70,73; Н 7,60;
N 6,60

Найдено, %: С 71,04; Н 7,48;

55 N 6,39.

Аналогично примеру 6 получают следующие соединения:

Сложный этиловый эфир 4-[(1-(3-хлор-

-2-пиперидинофенил]-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 55% от теории, т.пл. 141-143°C.

Вычислено, %: С 68,33; Н 7,28;
Cl 7,76; N 6,13

Найдено, %: С 68,30; Н 7,16;

Cl 8,03; N 6,20;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(6-хлор-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 73,9% от теории, т.пл. 79-82°C.

Вычислено, %: С 68,33; Н 7,28;
Cl 7,76; N 6,13

Найдено, %: С 68,45; Н 7,24;

Cl 7,80; N 6,09;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(4-бром-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 62,1% от теории, т.пл. 116-118°C.

Вычислено, %: С 65,27; Н 6,63;
Br 15,93; N 5,58

Найдено, %: С 62,53; Н 6,48;

Br 15,98; N 5,66;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(4-нитро-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 74,6% от теории, т.пл. 127-130°C

Вычислено, %: С 66,79; Н 7,11;
N 8,99

Найдено, %: С 66,88; Н 7,08;

N 9,15;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(3-метил-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 68% от теории, т.пл. 145-147°C.

Вычислено, %: С 74,28; Н 8,31;
N 6,42

Найдено, %: С 74,40; Н 8,30;

N 6,41;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(4-метил-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 54,7% от теории, т.пл. 113-114°C.

Вычислено, %: С 74,28; Н 8,31;
N 6,42

Найдено, %: С 74,23; Н 8,30;

N 6,55;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(5-метил-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 67,9% от теории, т.пл. 149-150°C.

Вычислено, %: С 74,28; Н 8,31;
N 6,42

Найдено, %: С 74,38; Н 8,21;

N 6,49;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(6-метил-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 47% от теории, т.пл. 92-93°C.

Вычислено, %: С 74,28; Н 8,31;
N 6,42

Найдено, %: С 72,50; Н 8,46;

N 6,48;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-пирролидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 57,3% от теории, т.пл. 122-125°C.

Вычислено, %: С 73,50; Н 7,90;
N 6,86

Найдено, %: С 73,63; Н 8,07;

N 7,01;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 71,5% от теории, т.пл. 127-128°C.

Вычислено, %: С 73,90; Н 8,11;
N 6,63

Найдено, %: С 73,90; Н 8,06;

N 6,72;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-(4-метилпиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 51,1% от теории, т.пл. 153-155°C.

Вычислено, %: С 74,28; Н 8,31;
N 6,42

Найдено, %: С 74,55; Н 8,33;

N 6,45;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-гексагидроазепинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 42,7% от теории, т.пл. 145-147°C.

Вычислено, %: С 74,28; Н 8,31;
N 6,42

Найдено, %: С 83,98; Н 8,26;

N 6,58;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(5-фтор-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 55% от теории, т.пл. 128-130°C.

Вычислено, %: С 70,88; Н 7,55;

N 6,36

Найдено, %: С 71,14; Н 7,57;
 N 6,49;
 сложный метиловый эфир 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты
 Выход 63,2% от теории, т.пл. 147-148°C.

Вычислено, %: С 73,50; Н 7,90;
 N 6,86

Найдено, %: С 73,66; Н 7,88;
 N 6,80;

сложный н-бутиловый эфир 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты
 Выход 50,9% от теории, т.пл. 117-119°C (простой эфир).

Вычислено, %: С 74,63; Н 8,50;
 N 6,22

Найдено, %: С 74,49; Н 8,46;
 N 6,14;

сложный этиловый эфир 3-хлор-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-2-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты
 Выход 14,9% от теории, т.пл. 20°C.

Вычислено: м/е = 456/458 (1 хлор)

Найдено: м/е = 456/458 (1 хлор);

сложный этиловый эфир 4-(1-(2-пиперидинофенил)-4-пентен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты
 Выход 18,9% от теории, т.пл. 103-105°C.

Вычислено, %: С 74,62; Н 7,89;
 N 6,45

Найдено, %: С 75,01; Н 8,10;
 N 6,26;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(3-хлор-2-пиперидинофенил)-1-этил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты
 Выход 58,0% от теории, т.пл. 166-168°C.

Вычислено, %: С 67,20; Н 6,81;
 Cl 8,27; N 6,53

Найдено, %: С 67,17; Н 6,85;

Cl 8,17; N 6,45

Пример 7. Сложный этиловый эфир 4-[(1-(5-нитро-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

К перемешиваемому раствору 15,1 г (54,4 ммоль) 1-(5-нитро-2-пиперидинофенил)-1-бутиламина и 8,46 мл (61,4 ммоль) триэтиламина в 55 мл сухого метиленхлорида добавляют по каплям раствор 14,6 г (64,6 ммоль) хлорида 4-этоксикарбонил-фенилуксусной кислоты в 20 мл метиленхлорида в течение 30 мин, причем температура не превышает 30°C. Затем перемешивают в течение 2 ч при комнатной тем-

пературе, добавляют 300 мл метиленхлорида и два раза экстрагируют встряхиванием, каждый раз с 50 мл воды. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают под вакуумом. Красно-коричневый, маслянистый остаток очищают хроматографией на колонне на силикагеле (толуол/ацетон = 10/1).

Выход 17,7 г (69,7% от теории), т.пл. 135-137°C (простой эфир).

Вычислено, %: С 66,79; Н 7,11;
 N 8,99

Найдено, %: С 66,73; Н 6,99;
 N 9,09.

Аналогично примеру 7 получают следующие соединения:

сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 80,2% от теории, т.пл. 127-129°C.

Вычислено, %: С 73,90; Н 8,11;
 N 6,63

Найдено, %: С 73,98; Н 8,26;
 N 6,89;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(4-окси-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты
 Выход 13,5% от теории, т.пл. 178-180°C.

Вычислено, %: С 71,21; Н 7,81;
 N 6,39

Найдено, %: С 71,27; Н 7,82;
 N 6,40;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(5-окси-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты
 Выход 37,4% от теории, т.пл. 188-190°C.

Вычислено, %: С 71,21; Н 7,81;
 N 6,39

Найдено, %: С 71,34; Н 7,89;
 N 6,38.

Пример 8. 4-[(1-(2-Пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-фенилуксусной кислоты.

Нагревают в течение 90 мин с обратным холодильником 3,0 г (15,45 ммоль) п-фенилен-диуксусной кислоты и 10 мл тионилхлорида и выпаривают под вакуумом. Сырой хлорангидрид дикислоты растворяют в 100 мл метиленхлорида. К этому раствору добавляют каплями при 10-15°C раствор 3,6 г (15,45 ммоль) 1-(2-пиперидинофенил)-1-бутиламина. По истечении 2 ч выпаривают под ваку-

умом при комнатной температуре и остаток распределяют между 100 мл холодного 5%-ного натрового щелока и этилацетата. Фильтруют через кизельгур и отделяют органическую фазу. Щелочно-водную фазу доводят до значения pH 5,5 и экстрагируют этилацетатом. Сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат выпаривают под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на колонне на силикагеле (хлороформ/метанол = 20/л).

Выход 0,10 г (1,6% от теории), т. пл. 136-140°C (ацетонитрил и простой эфир).

Вычислено, %: С 73,50; Н 7,90; N 6,86.

Найдено, %: С 73,17; Н 8,10; N 6,85.

Пример 9. Сложный этиловый эфир 4-[(2-метил-1-(2-пиперидинофенил)-1-пропен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

К раствору 6,17 г (26,8 ммоль) свежеполученного изопропил-(2-пиперидинофенил)-кетимина к 62 мл ацетонитрила добавляют 5,58 г (26,8 ммоль) 4-этоксикарбонилфенилуксусной кислоты, 8,43 г (32,2 ммоль) трифенилфосфина, 11,2 мл (80,4 ммоль) триэтиламина и 2,6 мл (0,0268 моль) четыреххлористого углерода и перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре. Затем выпаривают под вакуумом и распределяют между этилацетатом и водой. Высушенный и отфильтрованный экстракт этилацетата выпаривают под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на колонне на силикагеле (толуол/этилацетат = 5/л).

Выход 3,0 г (26,6% от теории), т. пл. 82-84°C (простой эфир).

Вычислено, %: С 74,26; Н 7,67; N 6,66

Найдено, %: С 74,20; Н 7,49; N 6,56.

Аналогично примеру 9 получают следующие соединения:

сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-пентен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 16% от теории, т. пл. 94-97°C (этанол).

Вычислено, %: С 74,62; Н 7,89; N 6,45

Найдено, %: С 74,75; Н 7,71; N 6,24;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-гексен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 27,4% от теории, т. пл. 83-85°C (этанол).

Вычислено, %: С 74,97; Н 8,09; N 6,24

Найдено, %: С 75,42; Н 7,95; N 6,00;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход (липофильный изомер в форме E) 4,1% от теории, т. пл. <20°C.

Вычислено: м/е = 420.

Найдено: м/е = 420.

Выход (липофильный изомер в форме Z) 51,9% от теории, т. пл. 115-117°C (этанол).

Вычислено, %: С 74,26; Н 7,67; N 6,66

Найдено, %: С 73,85; Н 7,59; N 6,44;

сложный этиловый эфир 4-[(2-фенил-1-(2-пиперидинофенил)-этен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход (липофильный изомер в форме E) 4% от теории, т. пл. 75-77°C (простой эфир/петролейный эфир).

Вычислено, %: С 76,90; Н 6,88; N 5,98

Найдено, %: С 77,31; Н 7,20; N 5,93

Выход (меньшее количество липофильного изомера в форме Z) 42,7% от теории, т. пл. 157-160°C (этанол).

Вычислено, %: С 77,19; Н 6,95; N 6,02;

сложный этиловый эфир 4-[(3-фенил-1-(2-пиперидинофенил)-1-пропен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 62,6% от теории, т. пл. <20°C.

Вычислено: м/е = 482

Найдено: м/е = 482;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-(3,3-диметил-пиперидино)-фенил-1-бутен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 33% от теории, т. пл. 113-116°C (этанол).

Вычислено, %: С 74,97; Н 8,09; N 6,24

Найдено, %: С 75,37; Н 7,93; N 6,03;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(6-метил-2-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил)-

-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 60,4% от теории (в форме Z), т.пл. 95-96°C.

Вычислено, %: С 74,62; Н 7,89; N 6,45.

м/е = 434; м/е = 434.

Найдено, %: С 74,44; Н 8,00; N 6,59.

Пример 10. Сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-пиперидино-фенил)-1-бутен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Нагревают перемешиваемый раствор 19,0 г (82,46 ммоль) свежеполученного (2-пиперидинофенил)-пропил-кетимина и 11,5 мл (82,46 ммоль) триэтил-аммина в 190 мл свободного от воды толуола до 85°C, затем добавляют по каплям в течение 10 мин раствор 18,7 г (82,46 ммоль) хлорида 4-этоксикарбонил-фенилуксусной кислоты в 95 мл безводного толуола и перемешивают в течение 30 мин при 95°C. Затем охлаждают до температуры 20°C и два раза экстрагируют путем встряхивания. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают ее под вакуумом. Остаток очищают путем многократной хроматографии на колонне (толуол/ацетон = 20/1 и 50/1).

Выход (жирорастворимый изомер, вид E) 11,2 г (23,6% от теории), т.пл. 20°C (желтое, вязкое масло медового цвета).

Вычислено, %: С 74,26; Н 7,67; N 6,66.

Найдено, %: С 73,90; Н 7,92; N 6,91.

Выход (меньшее количество липофильного изомера в форме Z) 15,9 г (33,5% от теории), т.пл. 114-116°C.

Найдено, %: С 74,02; Н 7,69; N 6,85.

Пример 11. 4-[(1-(2-Пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

Перемешивают смесь 1,2 г (2,84 ммоль) сложного этилового эфира 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты и 4,26 мл 1 н. натрового щелочка в 12 мл этанола в течение 1 ч при 60°C, нейтрализуют 4,26 мл 1 н. соляной кислоты и выпаривают этанол. Распределяют ее между этилацетатом и водой. Органический экст-

ракт сушат, фильтруют и выпаривают под вакуумом. Остаток кристаллизуют из этанола.

Выход 0,50 г (44,6% от теории), т.пл. 213-215°C.

Вычислено, %: С 73,07; Н 7,66; N 7,10

Найдено, %: С 73,18; Н 7,51; N 7,10.

Аналогично примеру 11 получают следующие соединения: 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-пентил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

Выход 70,2% от теории, т.пл. 213-215°C (ацетон).

Вычислено, %: С 73,50; Н 7,90; N 6,86

Найдено, %: С 73,71; Н 7,70; N 6,90;

4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-гексил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

Выход 72,6% от теории, т.пл. 197-200°C (ацетон).

Вычислено, %: С 73,90; Н 8,11; N 6,63

Найдено, %: С 73,83; Н 7,93; N 6,77;

4-[(2-фенил-1-(2-пиперидинофенил)-1-этил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

Выход 68,7% от теории, т.пл. 214-215°C (этанол).

Вычислено, %: С 75,99; Н 6,83; N 6,33

Найдено, %: С 75,70; Н 6,60; N 6,32;

4-[(3-фенил-1-(2-пиперидинофенил)-1-пропил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота

Выход 67,7% от теории, т.пл. 167-170°C (этилацетат).

Вычислено, %: С 76,29; Н 7,06; N 6,14

Найдено, %: С 76,56; Н 7,06; N 6,23;

4-[2-метокси-1-(2-пиперидинофенил)-1-этил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота

Выход 60,8% от теории, т.пл. 196-198°C (простой эфир).

Вычислено, %: С 69,68; Н 7,12; N 7,07

Найдено, %: С 59,72; Н 6,52; N 6,71;

- 4- [(1-(2-пиперидинофенил)-4-пентен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота х 0,67 H₂O.
Выход 30,7% от теории, т.пл. 193-197°C (простой эфир и петролейный эфир).
Вычислено, %: С 71,74; Н 7,38; N 6,69
Найдено, %: С 71,63; Н 7,21; N 6,34;
- 4- [(1-(2-(3,3-диметилпиперидино)-фенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.
Выход 48,2% от теории, т.пл. 168-170°C (петролейный эфир).
Вычислено, %: С 73,91; Н 8,11; N 6,63
Найдено, %: С 73,51; Н 7,89; N 6,32;
- 4- [(1-(3-метил-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.
Выход 53% от теории, т.пл. 179-182°C.
Вычислено, %: С 73,50; Н 7,90; N 6,86
Найдено, %: С 73,50; Н 7,82; N 7,01;
- 4- [(1-(4-метил-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота
Выход 85,6% от теории, т.пл. 170-172°C.
Вычислено, %: С 73,50; Н 7,90; N 6,86
Найдено, %: С 73,25; Н 7,64; N 6,89;
- 4- [(1-(5-метил-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота
Выход 62,1% от теории, т.пл. 219-221°C.
Вычислено, %: С 73,50; Н 7,90; N 6,86
Найдено, %: С 73,20; Н 7,74; N 6,89;
- 4- [(1-(6-метил-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота х 0,3 H₂O.
Выход 89% от теории, т.пл. 158-160°C.
Вычислено, %: С 72,53; Н 7,93; N 6,77
Найдено, %: С 72,40; Н 7,91; N 6,92;
- 4- [(1-(3-хлор-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.
- Выход 70% от теории, т.пл. 189-191°C.
Вычислено, %: С 67,20; Н 6,81; Cl 8,27; N 6,53
Найдено, %: С 67,30; Н 6,85; Cl 8,36; N 6,58;
- 4- [(1-(4-хлор-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.
Выход 57,8% от теории, т.пл. 188-189°C.
Вычислено, %: С 67,20; Н 6,81; Cl 8,27; N 6,53
Найдено, %: С 66,90; Н 7,00; Cl 8,22; N 6,53;
- 4- [(1-(5-хлор-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота
Выход 81,6% от теории, т.пл. 226-229°C.
Вычислено, %: С 67,20; Н 6,81; Cl 8,27; N 6,53
Найдено, %: С 67,17; Н 6,59; Cl 8,51; N 6,60;
- 4- [(1-(6-хлор-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.
Выход 69,4% от теории, т.пл. 150-153°C.
Вычислено, %: С 67,20; Н 6,81; Cl 8,27; N 6,53
Найдено, %: С 67,18; Н 6,19; Cl 8,42; N 6,77;
- 4- [(1-(4-бром-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.
Выход 84,4% от теории, т.пл. 198-201°C.
Вычислено, %: С 60,89; Н 6,17; Br 16,88; N 5,92
Найдено, %: С 60,88; Н 5,98; Br 17,20; N 5,98;
- 4- [(1-(5-бром-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.
Выход 90,7% от теории, т.пл. 232-235°C.
Вычислено, %: С 60,89; Н 6,17; Br 16,88; N 5,92
Найдено, %: С 60,97; Н 6,13; Br 16,85; N 5,90;
- 4- [(1-(4-нитро-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота
Выход 70,9% от теории, т.пл. 188-190°C.
Вычислено, %: С 65,59; Н 6,65; N 9,56

27
Найдено, %: С 65,30; Н 6,44;
N 9,53;
4-[(1-(5-нитро-2-пиперидинофенил)-
-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бен-
зойная кислота
Выход 90,7% от теории, т.пл. 225-
227°C.
Вычислено, %: С 65,59; Н 6,65;
N 9,56
Найдено, %: С 65,80; Н 6,61;
N 9,72;
4-[(1-(4-окси-2-пиперидинофенил)-1-
-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная
кислота х 0,5 Н₂О
Выход 85,7% от теории, т.пл. раз-
мягчение, начиная с 70°C (пена).
Вычислено, %:(х 0,5 Н₂О): С 68,71;
Н 7,45; N 6,68
Найдено, %: С 68,63; Н 7,55;
N 6,26;
4-[(1-(5-окси-2-пиперидинофенил)-1-
-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная
кислота
Выход 89,3% от теории, т.пл. 186-
190°C.
Вычислено, %: С 70,22; Н 7,37;
N 6,82
Найдено, %: С 70,31; Н 7,58;
N 6,51;
4-[(1-(4-метокси-2-пиперидинофенил)-
-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота.
Выход 78,6% от теории, т.пл. 185-
187°C.
Вычислено, %: С 70,73; Н 7,60;
N 6,60
Найдено, %: С 70,46; Н 7,77;
N 6,56;
4-[(1-(6-метокси-2-пиперидинофенил)-
-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота
Выход 75% от теории, т.пл. 184-
185°C (разложение).
Вычислено, %: С 70,73; Н 7,60;
N 6,60
Найдено, %: С 70,52; Н 7,50;
N 6,70;
4-[(1-(2-пирролидинофенил)-1-бутил)-
-аминокарбонилметил]-бензойная кис-
лота.
Выход 64,5% от теории, т.пл. 200-
203°C.
Вычислено, %: С 72,61; Н 7,42;
N 7,36
Найдено, %: С 72,64; Н 7,50;
N 7,38
4-[(1-(2-(4-метил-пиперидинофенил)-
-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бен-
зойная кислота

1170969

28
Выход 81,4% от теории, т.пл. 197-
201°C.
Вычислено, %: С 73,50; Н 7,90;
N 6,86
Найдено, %: С 73,90; Н 8,06;
N 7,00;
4-[(1-(2-гексагидроазепинофенил)-1-
-бутил)-аминокарбонил]-бензойная
кислота.
Выход 65,6% от теории, т.пл. 199-
202°C.
Вычислено, %: С 73,50; Н 7,90;
N 6,86
Найдено, %: С 73,50; Н 7,90;
N 6,76;
4-[(1-(4-фтор-2-пиперидинофенил)-1-
-бутил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота.
Выход 87,1% от теории, т.пл. 204-
207°C.
Вычислено, %: С 69,88; Н 7,09;
N 6,79
Найдено, %: С 70,25; Н 7,02;
N 7,12;
4-[(1-(5-фтор-2-пиперидинофенил)-1-
-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная
кислота.
Выход 53,9% от теории, т.пл. 200-
202°C.
Вычислено, %: С 69,88; Н 7,09;
N 6,79
Найдено, %: С 69,67; Н 7,24;
N 6,90;
3-хлор-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-
-бутил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота.
Выход 51% от теории, т.пл. 165-
168°C.
Вычислено, %: С 67,20; Н 6,81;
6,53.
m/e = 428/430 (1 хлор); m/e =
428/430 (1 хлор)
Найдено, %: С 66,92; Н 6,69;
6,55;
4-[(1-(3-метил-2-пиперидинофенил)-
-1-этил)-аминокарбонилметил]-бен-
зойная кислота
Выход 79% от теории, т.пл. 230-
231°C.
Вычислено, %: С 72,60; Н 7,42;
N 7,36
Найдено, %: С 72,75; Н 7,58;
N 7,30;
4-[(1-(3-хлор-2-пиперидинофенил)-
-1-этил)-аминокарбонилметил]-бен-
зойная кислота
Выход 54% от теории, т.пл. 192-
195°C (75%-ный водный этанол).

Вычислено, %: С 65,91; Н 6,28;
С1 8,84; N 6,99

Найдено, %: С 66,00; Н 6,44;
С1 8,67; N 6,78.

Пример 12. 4-[(2-Метил-1-(2-пиперидинофенил)-1-пропен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

Перемешивают смесь 3,5 г (8,3 ммоль) сложного этилового эфира 4-[(2-метил-1-(2-пиперидинофенил)-1-пропен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты и 12,5 мл 1 н. натрового щелока в 35 мл этанола в течение 2 ч при 60°C. Нейтрализуют 12,5 мл соляной кислоты, выпаривают под вакуумом и распределяют между этилацетатом и водой. Высушенный фильтрованный органический экстракт выпаривают под вакуумом. Остаток выкристаллизовывают из этанола.

Выход 2,4 г (73,6% от теории), т.пл. 188-191°C.

Вычислено, %: С 73,44; Н 7,19;
N 7,14.

Найдено, %: С 73,60; Н 7,19;
N 7,02.

Аналогично примеру 12 получают следующие соединения:

(Е)-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

Выход 71,5% от теории, т.пл. 188-190°C.

Вычислено, %: С 73,44; Н 7,19
N 7,14

Найдено, %: С 73,15; Н 7,13;
N 7,10.

Олефиновый протон: ¹H-ЯМР (CDCl₃):
δ = 6,42 млн.ч.; (Z)-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

Выход 57,8% от теории, т.пл. 174-175°C (этанол).

Вычислено, %: С 73,44; Н 7,19;
N 7,14

Найдено, %: С 73,54; Н 6,97;
N 7,17.

Олефиновый протон: ¹H-ЯМР (CDCl₃):
δ = 5,60 млн.ч.; (Е)-4-(2-фенил-1-(2-пиперидинофенил)-этен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота х 0,4 Н₂О.

Выход 33,2% от теории, т.пл. 165-167°C (простой эфир и петролейный эфир).

Вычислено, %: (х 0,4 Н₂О): С 75,11;
Н 6,48; N 6,26

Найдено, %: С 75,22; Н 6,39;
N 6,26.

Олефиновый протон: ¹H-ЯМР (CDCl₃):
δ = 6,9 млн.ч.;
(Z)-4-[(2-фенил-1-(2-пиперидинофенил)-этен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота х 1 Н₂О.

Выход 72% от теории, т.пл. 182-185°C (метанол).

Вычислено, %: (х 1 Н₂О): С 73,34;
Н 6,60; N 6,11.

Найдено, %: С 73,55; Н 6,45;
N 6,00.

Олефиновый протон: ¹H-ЯМР (CDCl₃):
δ = 6,50 млн.ч.;
4-[(3-фенил-1-(2-пиперидинофенил)-1-пропен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

Выход 48,3% от теории, т.пл. 162-164°C (простой эфир) в Z-форме.

Вычислено, %: С 76,63; Н 6,65;
N 6,16

Найдено, %: С 76,30; Н 6,47;
N 6,31.

Олефиновый протон: ¹H-ЯМР (CDCl₃):
δ = 5,80 млн.ч.;

4-[(1-(2-(3,3-диметил-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

Выход 64,1% от теории, т.пл. 152-153°C (этилацетат) в Z-форме.

Вычислено, %: С 74,26; Н 7,67;
N 6,67

Найдено, %: С 73,93; Н 8,57;
N 6,50

Олефиновый протон: ¹H-ЯМР (CDCl₃):
δ = 5,55 млн.ч.;
(Z)-4-[(1-(6-метил-2-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

Выход 53,3% от теории, т.пл. 142-145°C.

Вычислено, %: С 73,66; Н 7,44;
N 6,89

Найдено, %: С 73,56; Н 7,73;
N 7,15.

Олефиновый протон: ¹H-ЯМР (CDCl₃):
δ = 5,38 млн.ч.

Пример 13. Сложный этиловый эфир (+)-4-[(1-(3-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

К перемешиваемому раствору 2,58 г (11,1 ммоль) (+)-1-(2-пиперидинофенил)-1-бутиламина (т.кип. 0,03 87°C; ee = 86 (жидкостная хроматография

после введения (+)-1-фенилэтил-изоцианата) в 26 мл ацетонитрила добавляют по очереди при 20°C 2,31 г (11,1 ммоль) 4-этоксикарбонил-фенил-уксусной кислоты, 3,50 г (13,3 ммоль) трифенилфосфина, 4,60 мл (33,9 ммоль) триэтиламина и 1,03 мл (11,1 ммоль) четыреххлористого углерода. По истечении 14 ч при 20°C и по истечении 1,5 ч при 40°C выпаривают под вакуумом и распределяют между водой и простым эфиром. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют ее и выпаривают под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на колонне на силикагеле (толуол:ацетон = 6:1).

Выход 2,63 г (56% от теории), т.пл. 188-120°C.

Вычислено, %: С 73,90; Н 8,11; N 6,63

Найдено, %: С 74,02; Н 7,97; N 6,51

$[\alpha]_D^{20} = 9,2^\circ$ (с = 1; метанол).

Аналогично примеру 13 получают сложный этиловый эфир (-)-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонил]-бензойной кислоты, полученный из (-)-4-(2-пиперидинофенил)-1-бутиламина х 1,4 HCl $[\alpha]_D^{20} = -20,0^\circ$ (с = 1, метанол).

Т.пл. 90-100°C; ee = 80 (жидкостная хроматография после введения основания с (+)-[1-фенилэтил-изоцианатом]).

Выход 52,6% от теории, т.пл. 115-120°C.

Вычислено, %: С 73,90; Н 8,11; N 6,63

Найдено, %: С 73,83; Н 8,01; N 6,47.

$[\alpha]_D^{20} = -9,0^\circ$ (с = 1, метанол).

Пример 14. Сложный этиловый эфир (+)-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Суспендируют 1,0 г (3,27 ммоль) дигидрохлорида (+)-1-(2-пиперидинофенил)-1-бутиламина, $[\alpha]_D^{20} = +18,7^\circ$ (с = 1, метанол); т.пл. начиная с 115°C разложение; ee = 91,6 (жидкофазная хроматография после реакции основания с (+)-1-фенилэтил-изоцианатом] в 6 мл метиленхлорида, добавляют при перемешивании 1,4 мл (10 ммоль) триэтиламина и затем добавляют каплями раствор 0,82 г (3,64

(3,64 ммоль) хлорида 4-этоксикарбонилфенилуксусной кислоты в 2,4 мл метиленхлорида, причем температура реакции повышается с 22°C до 38°C. Затем перемешивают в течение 6 ч при комнатной температуре и проводят экстракцию путем встряхивания: два раза с 10 мл воды, один раз с 10 мл 2 н. соляной кислоты и один раз с 10 мл воды.

Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на колонне на силикагеле (толуол:ацетон = 6/1).

Выход 0,53 г (38,2% от теории), т.пл. 120-122°C.

Вычислено, %: С 73,90; Н 8,11; N 6,63

Найдено, %: С 73,96; Н 7,98; N 6,61.

$[\alpha]_D^{20} = 9,0^\circ$ (с = 1, метанол).

Пример 15. (+)-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

Перемешивают в течение 2,5 ч в расплаве при 65°C 2,0 г (4,73 ммоль) сложного этилового эфира (+)-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты $[\alpha]_D^{20} = 9,2^\circ$ (с = 1), метанол] в 20 мл этанола вместе с 7,0 мл 1 н. натрового щелока. Охлаждают и добавляют 7,0 мл 1 н. соляной кислоты. Отфильтровывают медленно выделяющиеся кристаллы, промывают водой и сушат при 100°C/4 торр.

Выход 1,65 г (88,2% от теории), т.пл. 185-187°C.

Вычислено, %: С 73,07; Н 7,66; N 7,10

Найдено, %: С 72,90; Н 7,80; N 7,17.

$[\alpha]_D^{20} = 7,9^\circ$ (с = 1, метанол).

Аналогично примеру 15 получают (-)-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

Выход 80% от теории, т.пл. 187-190°C.

Вычислено, %: С 73,07; Н 7,66; N 7,10

Найдено, %: С 72,98; Н 7,44; N 7,22.

$[\alpha]_D^{20} = -7,9^\circ$ (с = 1, метанол).

Пример 16. 4-(1-(2-Пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил-бензонитрил.

Получают из 1-(2-пиперидинофенил)-1-бутиламина и 4-цианофенилуксусной кислоты аналогично примеру 6.

Выход 57,3% от теории, т.пл. 147-148°C.

Вычислено, %: С 76,76; Н 7,78;
N 11,19.

Найдено, %: С 76,46; Н 7,81;
N 11,10.

Аналогично примеру 16 получают 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-4-толил-уксусную кислоту.

Выход 60,4% от теории, т.пл. 150-153°C.

Вычислено, %: С 79,08; Н 8,85;
N 7,68

Найдено, %: С 78,97; Н 8,58;
N 7,77.

Пример 17. 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-коричная кислота.

Получают щелочным омылением сложного этилового эфира 4-[(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-коричной кислоты аналогично примеру 11.

Выход 64% от теории, т.пл. 180-183°C.

Вычислено, %: С 74,26; Н 7,67,
N 6,66

Найдено, %: С 74,03; Н 7,47;
N 6,80.

Пример 18. 3-[4-[(1-(2-Пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-фенил]-пропионовая кислота.

Получают щелочным омылением сложного этилового эфира 3-[4-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-фенил]-пропионовой кислоты аналогично примеру 11.

Выход 50% теории, т.пл. 131-133°C.

Вычислено, %: С 73,90; Н 8,11;
N 6,63

Найдено, %: С 73,82; Н 8,07;
N 6,41.

Аналогично приведенным примерам получают следующие соединения:

4-[N-[α -(4-окси-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойную кислоту, т.пл. 202-204°C.

сложный этиловый эфир 4-[N-(5-окси- α -фенил-2-пиперидино-бензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 191-193°C;

4-[N-[α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензиловый спирт, т.пл. 144-146°C;

4-[N-[α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензиловый спирт, т.пл. 143-145°C;

4-[N-[α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензальдегид, т.пл. 144-146°C;

4-[N-[α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензальдегид, т.пл. 168-170°C;

4-[N-[α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензальдегид, т.пл. 145-146°C;

4-[N-(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензальдегид, т.пл. 170°C;

сложный этиловый эфир 4-[N-[α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-коричной кислоты, т.пл. 176-180°C;

сложный этиловый эфир 4-[N-(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-коричной кислоты, т.пл. 159-161°C;

сложный этиловый эфир 4-[N-[α -(3-метил-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 158-159°C;

сложный этиловый эфир 4-[N-[2-(3,5-дис-диметил-пиперидино)-5-нитро- α -фенил-бензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 170-173°C;

4-[N-[α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойную кислоту, т.пл. 226-228°C;

4-[N-[2-(2-метил-пиперидино)- α -фенил-бензил]-аминокарбонилметил]-бензойную кислоту, т.пл. 246-248°C.

4-[N-[2-(3-метил-пиперидино)- α -фенил-бензил]-аминокарбонилметил]-бензойную кислоту, т.пл. 228-230°C;

сложный этиловый эфир 4-[N-[α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 175-177°C;

сложный этиловый эфир 4-[N-[α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 177-179°C;

сложный этиловый эфир 4-[N-(5-метил- α -фенил-2-пиперидино-бензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 170-173°C;

сложный этиловый эфир 4-[N-[5-хлор- α -(2-хлор-фенил)-2-пиперидинобензил]-

- аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т. пл. 213-215°C;
- сложный этиловый эфир 4-[N-5-хлор-2-(3,5-дизамин-диметил-пиперидино)- α -фенилбензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 188-191°C;
- 3-[4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-фенил]-пропионовую кислоту, т.пл. 146-148°C;
- 3-[4-[N-(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-фенил]-пропионовую кислоту, т.пл. 97-99°C;
- натриевая соль 4-[N-(α -метил-фенил)-2-пиперидино-бензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 295-300°C;
- этаноламиновая соль 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 188-191°C;
- диэтаноламиновая соль 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 178-180°C;
- триэтаноламиновая соль 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 160-165°C;
- этилендиаминовая соль 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 160-163°C;
- сложный этиловый эфир 4-[N-(5-метокси- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 123-125°C;
- сложный этиловый эфир (E)-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. <20°C;
- сложный этиловый эфир (Z)-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 115-117°C;
- сложный этиловый эфир (E)- и (Z)-4-[(1-(6-метил-2-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты E - сложный эфир. Вычислено: м/е = 434; найдено: м/е = 434.
- Z-сложный эфир. Найдено: м/е = 434,
- Сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 126-128°C;
- сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-пентил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т. пл. 117-120°C (простой эфир);
- сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-гексил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты; т.пл. 108-110°C (простой эфир);
- сложный этиловый эфир 4-[(2-фенил-1-(2-пиперидинофенил)-1-этил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 161-162°C (этанол);
- сложный этиловый эфир 4-[(3-фенил-1-(2-пиперидинофенил)-1-пропил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 118-119°C (этанол);
- сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-(3,3-диметил-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 140-141°C (этанол);
- 4-[(1-(2-(3,3-диметил-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойную кислоту, т.пл. 152-153°C (этилацетат) в форме (Z);
- (Z)-4-[1-(6-метил-2-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бензойную кислоту, т. пл. 142-145°C;
- 4-[(1-(4-амино-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойную кислоту х 0,5 H₂O, т.пл. 118-120°C;
- сложный этиловый эфир 4-[(1-(4-амино-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 145-146°C (простой эфир и петролейный эфир);
- 4-[(1-(5-амино-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойную кислоту, т.пл. 227-230°C;
- сложный этиловый эфир 4-[(1-(5-амино-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 162-165°C.
- сложный этиловый эфир 4-[(1-(5-хлор-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 137-140°C (простой эфир);
- сложный этиловый эфир 4-[(1-(4-хлор-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 123-125°C;
- сложный этиловый эфир 4-[(1-(5-бром-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 140-142°C;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(4-фтор-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 110-112°C;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(5-фтор-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 127-129°C;

4-[(1-(4-фтор-2-пиперидинофенил)-этил)-аминокарбонилметил]-бензойную кислоту, т.пл. 172-175°C;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(4-метокси-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 115-117°C;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(5-метокси-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 142-145°C;

сложный (2,3-диокси-пропил)эфир-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 120-122°C;

сложный (2-окси-этил)эфир-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 125-127°C;

сложный (2-метокси-этил)эфир 4-[(1-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 120-123°C;

сложный (2-никотиноилокси-этил)-эфир 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 132-135°C;

4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензиловый спирт, т.пл. 152-154°C;

4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензальдегид, т.пл. 142-145°C;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-коричной кислоты, т.пл. 135-137°C (простой эфир и петролейный эфир);

сложный этиловый эфир 3-[4-[(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-фенил]-пропионовой кислоты, т.пл. 98-99°C (петролейный эфир);

сложный этиловый эфир 4-[(α-аминокарбонил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 160-162°C (ацетон);

сложный этиловый эфир 4-[(α-циано-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, т.пл. 114-117°C
простой эфир/петролейный эфир;

4-[(α-циано-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойную кислоту, т.пл. 176-180°C (разложение);

4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойную кислоту x H₂SO₄, т.пл. 192-197°C (разложение);

4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойную кислоту x 0,5 H₂SO₄ x 1,5 H₂O, т.пл. 180-185°C; разложение при 207-210°C.

Пример 19. 4-[N-[α-(4-окси-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

1,1 г (2 ммоль) 4-[N-[α-(4-бензилокси-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты суспендируют в 200 мл этанола и каталитически дебензилируют при 50°C и давлении водорода 5 бар в присутствии 0,4 г 10%-ного палладия на угле. Затем отфильтровывают катализатор, сгущают и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 720 мг (66,7% от теории), т.пл. 202-204°C.

Вычислено, %: C 72,95; H 6,35; N 6,30

Найдено, %: C 72,65; H 6,17; N 6,20.

Аналогично примеру 19 получают сложный этиловый эфир 4-[N-(5-окси-α-фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 93% от теории, т.пл. 191-193°C.

Вычислено, %: C 73,70; H 6,82; N 5,93

Найдено, %: C 73,52; H 6,57; N 5,61.

Пример 20. 4-[N-[α-(4-Метил-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензиловый спирт.

2,5 г (5,3 ммоль) сложного этилового эфира 4-[N-[α-(4-метил-фенил)-2-пиперидино-бензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты добавляют порциями к суспензии 0,5 г (13,2 ммоль) алюмогидрида лития в 50 мл абсолютного тетрагидрофурана. Затем перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре, подвергают разложению путем добавления 4 н. натрового щелока и отфильтровывают от образовавшегося алюмината натрия. Фильтрат сгущают и остаток перекристаллизовывают из толуола.

Выход 0,98 г (43% от теории), т.пл. 144-146°C.

Вычислено, %: С 78,47; Н 7,53; N 6,54.

Найдено, %: С 78,20; Н 7,39; N 6,58.

Аналогично примеру 20 получают 4-[N-(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензиловый спирт.

Выход 31,5% от теории, т.пл. 143-145°C.

Вычислено, %: С 78,23; Н 7,29; N 6,76.

Найдено, %: С 78,13; Н 7,30; N 6,62.

Пример 21. 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензальдегид.

8,85 г (20 ммоль) 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты и

3,25 г (20 ммоль) N,N'-карбонилдиимидазола нагревают с обратным холодильником в 100 мл абсолютного тетрагидрофурана в течение 2 ч. Затем сгущают и после добавления 50 мл пиридина и 3,7 г (20 ммоль) гидразина

4-толуолсульфоновой кислоты еще раз кипятят в течение 2 ч с обратным холодильником. Затем выливают на ледяную воду, отсасывают и высушивают осадок. Полученный таким образом гидразид толуолсульфоновой

кислоты используемой карбоновой кислоты смешивают с 20 г свободного от воды карбоната натрия и затем нагревают в течение 2 ч до температуры 170°C в 50 мл этиленгликоля.

Затем подают на воду и экстрагируют хлороформом. Сгущенные экстракты очищают на силикагеле толуолом и сложным этиловым эфиром уксусной кислоты

5:1 в качестве растворителя.

Выход 1,73 г (21% от теории), т.пл. 144-146°C.

Вычислено, %: С 78,84; Н 7,09; N 6,57.

Найдено, %: С 78,95; Н 7,19; N 6,50.

Аналогично примеру 21 получают 4-[N-(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензальдегид.

Выход 29% от теории, т.пл. 168-170°C.

Вычислено, %: С 78,61; Н 6,84; N 6,79.

Найдено, %: С 78,60; Н 7,00; N 6,72.

Пример 22. 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензальдегид.

0,5 г (1,2 ммоль) 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензилового спирта

добавляют к суспензии 0,4 г (1,5 ммоль) хлорхромата пиридина в 2 мл хлороформа. По истечении 12 ч при комнатной температуре смешивают простым эфиром, фильтруют и сгущенный фильтрат очищают хроматографией на колонне на силикагеле (растворитель: толуол и сложный этиловый эфир уксусной кислоты = 5:1).

Выход 0,3 г (60% от теории), т.пл. 145-146°C.

Вычислено, %: С 78,84; Н 7,09; N 6,57.

Найдено, %: С 78,97; Н 7,12; N 6,57.

Аналогично примеру 22 получают 4-N-(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензальдегид.

Выход 40% от теории, т.пл. 170°C.

Вычислено, %: С 78,61; Н 6,84; N 6,79.

Найдено, %: С 78,59; Н 6,87; N 6,61.

Пример 23. Сложный этиловый эфир 4-N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-коричной кислоты.

427 мг (1 ммоль) 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензальдегида

добавляют к эфирному раствору 450 мг (2 ммоль) сложного этилового эфира диэтилфосфонуксусной кислоты и

100 мг (2 ммоль) 50%-ного гидрида натрия. После перемешивания в течение ночи смешивают с водой и экстрагируют хлороформом и очищают хроматографией на колонне толуолом и сложным этиловым эфиром уксусной кислоты

5:1 в качестве растворителя.

Выход 0,18 г (36% от теории), т.пл. 176-180°C.

Вычислено, %: С 77,39; Н 7,31; N 5,64.

Найдено, %: С 77,64; Н 7,25; N 5,71.

Аналогично примеру 23 получают сложный этиловый эфир 4-[N-(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-коричной кислоты.

Выход 28,6% от теории, т.пл. 159-161°C.

Вычислено, %: С 77,14; Н 7,10;
N 5,80

Найдено, %: С 77,28, Н 7,21;
N 5,65.

Пример 24. 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-коричная кислота.

Получают путем щелочного омыления сложного этилового эфира 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-коричной кислоты аналогично примеру 3.

Выход 84% от теории, т.пл. 173-176°C.

Вычислено, %: С 76,90; Н 6,88;
N 5,98

Найдено, %: С 77,24; Н 7,01;
N 5,64.

Аналогично примеру 24 получают 4-[N-(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-коричная кислота.

Выход 75% от теории, т.пл. 177-180°C.

Вычислено, %: С 76,62; Н 6,65;
N 6,16

Найдено, %: С 76,75; Н 6,57;
N 6,07.

Пример 25. Сложный этиловый эфир 4-[N-[5-хлор- α -(2-хлор-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

10 ммоль сложного этилового эфира 4-[N-[α -(2-хлор-фенил)-5-нитро-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты растворяют в 50 мл диметилформамида и после добавления никеля Ренея гидрируют при 60°C при давлении водорода 6 бар. Затем отфильтровывают от катализатора, сгущают фильтрат и остаток, состоящий из сложного этилового эфира 4-[N-[5-амино- α -(2-хлор-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты, растворяют в 100 мл концентрированной соляной кислоте. При охлаждении льдом добавляют раствор 1,0 г (14 ммоль) нитрита натрия в 10 л воды и дополнительно перемешивают в течение 1 ч при 0-5°C. Реакционную смесь затем добавляют каплями к раствору 3 г хлорида меди (I) в 25 мл концентрированной соляной кислоты. По истечении 1 ч дополнительного перемешивания подщелачивают натровым щелоком и экстрагируют хлороформом. Сгущенные экстракты хлороформа очищают хроматогра-

фией на колонне на силикагеле в растворителе, состоящем из толуола и сложного этилового эфира уксусной кислоты 5:1.

Выход 1,5 г (28,6% от теории), т.пл. 213-215°C.

Вычислено, %: С 66,28; Н 6,75;
N 5,33; Cl 13,49.

Найдено, %: С 66,40; Н 5,91;
N 5,41, Cl 13,40.

Аналогично примеру 25 получают сложный этиловый эфир 4-[N-[5-хлор-2-(3,5-дис-диметилпиперидино)- α -фенилбензил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 28% от теории, т.пл. 188-191°C.

Вычислено, %: С 71,72; Н 6,80;
N 5,40; Cl 6,83

Найдено, %: С 71,95; Н 6,85;
N 5,35; Cl 6,77.

Пример 26. 3-[4-[N-(α -4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил]-аминокарбонилметил]-фенил]-пропионовой кислоты.

0,91 г (2 ммоль) 4-[4-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-коричной кислоты растворяют в 50 мл метанола и после добавления 0,5 г палладия (10%-ный на угле) каталитически гидрируют при комнатной температуре и давлении водорода 3 бар. После поглощения водородом отфильтровывают катализатор и перекристаллизовывают из малого количества ацетонитрила.

Выход 0,68 г (74% от теории), т.пл. 146-148°C.

Вычислено, %: С 76,57; Н 7,28;
N 5,95.

Найдено, %: С 76,41; Н 7,19;
N 5,61

Аналогично примеру 26 получают 3-[4-[N-(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-фенил]-пропионовую кислоту.

Выход 65% от теории, т.пл. 97-99°C.

Вычислено, %: С 76,30; Н 7,06;
N 6,13

Найдено, %: С 76,35; Н 6,95;
N 5,91.

Пример 27. Натриевая соль 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

442 мг (1 ммоль) 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-амино-

карбонилметил]-бензойной кислоты растворяют в 25 мл этанола и смешивают с 1 мл 1 н. натрового щелока. Затем сгущают под вакуумом, смешивают с 20 мл ацетона, отсасывают от выпавшего осадка и промывают сложным этиловым эфиром уксусной кислоты.

Выход 410 мг (85% от теории), т.пл. 295-300°C.

Вычислено, %: С 72,40; Н 6,29; N 6,03

Найдено, %: С 72,15, Н 6,46; N 5,93.

Аналогично примеру 27 получают: этаноламинавая соль 4-[4-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 75% от теории, т.пл. 188-191°C.

Вычислено, %: С 71,55; Н 7,41; N 8,34

Найдено, %: С 71,16; Н 7,48; N 8,52;

диэтаноламинавая соль 4-[N-(N-(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 81% от теории, т.пл. 178-180°C.

Вычислено, %: С 70,70; Н 6,86; N 7,73

Найдено, %: С 70,25; Н 6,75; N 7,58;

триэтаноламинавая соль 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 76% от теории, т.пл. 160-165°C.

Вычислено, %: С 69,01; Н 7,67; N 7,10

Найдено, %: С 68,91; Н 7,64; N 7,45;

этилендиаминавая соль 4-[N-(α -(4-метил-фенил)-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 65% от теории, т.пл. 160-163°C.

Вычислено, %: С 71,69; Н 7,62; N 11,15

Найдено, %: С 72,04; Н 7,80; N 10,96.

Пример 28. Сложный этиловый эфир 4-[N-(5-метокси- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

472 мг (1 ммоль) сложного этилового эфира 4-[N-(5-окси- α -фенил-2-

-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты растворяют в 25 мл абсолютного диметилформамида. После добавления 50 мг 50%-ного гидроксида натрия перемешивают в течение 30 мин. Затем добавляют каплями 0,5 г метилениодида и перемешивают в течение ночи. Затем подают на ледяную воду и экстрагируют метиленхлоридом. Сгущенные экстракты очищают хроматографией на колонне на силикагеле толуолом и сложным этиловым эфиром уксусной кислоты 4:1 в качестве растворителя.

Выход 260 мг (53% от теории), т.пл. 123-125°C.

Вычислено, %: С 74,05; Н 7,04; N 6,76

Найдено, %: С 73,86; Н 6,95; N 5,61.

Пример 29. Сложный этиловый эфир (E)- и (Z)-4-[1-(2-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Нагревают 1,0 г сложного Z-эфира в предварительно нагретой масляной ванне с температурой 230°C в течение 30 мин. После охлаждения полученный продукт очищают хроматографией на колонне на силикагеле (толуол/ацетон = 20/л).

Выход (сложного E-эфира) 0,365 г (36,5% от теории), т.пл. < 20°C. Выход (сложного Z-эфира) 0,380 г (38,0% от теории), т.ал. 115-117°C.

При нагревании в течение 3,5 ч сложного (E)-эфира каталитическим количеством йода в бензоле получают согласно тонкослойной хроматографии (толуол) и ацетон = 10/л) смесь сложного (E)- и (Z)-эфира 1/1.

Аналогично примеру 29 получают сложный этиловый эфир (E) и (Z)-4-[1-(6-метил-2-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Из сложного (Z)-эфира получают согласно тонкослойной хроматографии смесь сложного (E)- и (Z)-эфира 1/1.

Верхнее пятно (E). Вычислено, %: м/е = 434; найдено: м/е = 434.

Нижнее пятно (Z). Найдено, %: м/е = 434.

Пример 30. Натриевая соль 4-[1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты х 0,5 H₂O.

Растворяют 10,0 г (25,35 ммоль) 4-[1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-

-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты при 50°C в 200 мл этанола и добавляют 25,35 мл 1 н. натрового щелока. Затем выпаривают под вакуумом досуха и остаток растворяют при нагревании в паровой бане в минимальном количестве этанола. Охлаждают в ледяной бане, отфильтровывают от выпавших кристаллов, промывают простым эфиром и сушат при 140°C и давлении 15 торр.

Выход составляет 9 г (85,3% от теории), т.пл. 280-285°C (разложение); размягчение начинается с 255°C.

Вычислено, %: (х 0,5 Н₂O):

С 67,74; Н 6,87; N 6,58

Найдено, %: С 67,86; Н 7,13;

N 6,49.

Пример 31. 4-[(1-(4-амино-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота х 0,5 Н₂O.

0,60 г (1,365 ммоль) 4-[(1-(4-нитро-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты гидрируют в течение 3 ч при 25°C и давлении водорода 1 бар в 10 мл диметилформамида на 0,1 г палладия и угля (10%-ный). Отфильтровывают от катализатора над кизельгуром и выпаривают под вакуумом. Остаток выкристаллизовывают из простого эфира.

Выход 0,41 г (73,2% от теории), т.пл. 118-120°C.

Вычислено, %: (х 0,5 Н₂O):

С 68,87; Н 7,71; N 10,04

Найдено, %: С 68,62; Н 7,64;

N 10,08.

Аналогично примеру 31 получают следующие соединения: сложный этиловый эфир 4-[(1-(4-амино-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 81,7% от теории, т.пл. 145-146°C (простой эфир и петролейный эфир).

Вычислено, %: С 71,37; Н 8,06;

N 9,60

Найдено, %: С 71,50; Н 8,08;

N 9,68;

4-[(1-(5-амино-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота

Выход 64% от теории, т.пл. 227-230°C.

Вычислено, %: С 70,39; Н 7,63

N 10,26

Найдено, %: С 70,54; Н 7,54;

N 10,36;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(5-амино-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 84,3% от теории, т.пл. 162-165°C.

Вычислено, %: С 71,37; Н 8,06;

N 9,60.

Найдено, %: С 71,58; Н 7,83;

N 9,65.

Пример 32. Сложный этиловый эфир [4-(1-(5-хлор-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Из 2,0 г (4,57 ммоль) сложного этилового эфира 4-[(1-(5-амино-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты в 4,8 мл полуконцентрированной соляной кислоте и 0,315 г (4,57 ммоль) нитрита натрия в 1,66 мл воды получают раствор соли диазония, имеющий температуру 0°C. Этот раствор добавляют каплями при 0-5°C к перемешиваемой смеси 0,59 г (5,94 ммоль) хлорида меди (I) и 2,4 мл концентрированной соляной кислоты и затем нагревают в ванне, имеющей температуру 50°C. После завершения образования газа (около 15 мин) реакционную смесь охлаждают, подают на лед и концентрированный аммиак четыре раза экстрагируют, каждый раз с 100 мл этилацетата. Соединенные органические экстракты экстрагируют путем встряхивания водой, сушат, фильтруют и выпаривают под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на колонне на силикагеле (толуол/этилацетат = 10/1).

Выход 0,80 г (40% от теории), т.пл. 137-140°C (простой эфир).

Вычислено, %: С 68,32; Н 7,27;

С1 7,75; N 6,13

Найдено, %: С 68,42; Н 7,09;

С1 8,06; N 6,05.

Аналогично примеру 32 получают следующие соединения:

сложный этиловый эфир 4-[(1-(4-хлор-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 21,9% от теории, т.пл. 123-125°C.

Вычислено, %: С 68,32; Н 7,27;

С1 7,75; N 6,13

Найдено, %: С 68,70; Н 7,18;

С1 7,77; N 6,08;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(5-бром-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 53,8% от теории, т.пл. 140-142°C.

Вычислено, %: С 62,27; Н 6,63;
Br 15,93; N 5,58

Найдено, %: С 62,39; Н 6,78;
Br 15,85; N 5,59;

сложный этиловый эфир 4-[(1-(4-фтор-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты

Выход 21,6% от теории, т.пл. 110-112°C.

Вычислено, %: С 70,88; Н 7,55;
N 6,36

Найдено, %: С 71,01; Н 7,53;
N 6,21.

Кроме того, выделяют 40% сложного этилового эфира 4-[(1-(4-окси-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты (твердая пена);

сложный этиловый эфир 4-[(1-(5-фтор-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 2% от теории, т.пл. 127-129°C.

Вычислено: м/е = 440.

Найдено: м/е = 440.

4-[(1-(4-фтор-2-пиперидинофенил)-этил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 16,9% от теории, т.пл. 172-175°C.

Вычислено, %: С 68,73; Н 6,55;
N 7,29

Найдено, %: С 68,78; Н 6,62;
N 7,31.

Пример 33. Сложный этиловый эфир 4-[(1-(4-метокси-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

К 548 мг (11,4 ммоль) гидрида натрия (50%-ного в масле) в 10 мл абсолютного диметилформаида добавляют каплями при перемешивании и комнатной температуре раствор 5,0 г (11,4 ммоль) сложного этилового эфира 4-[(1-(4-окси-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты в 45 мл абсолютного диметилформаида. Затем дополнительно перемешивают в течение 15 мин и добавляют раствор 0,71 мл (11,4 ммоль) метилйодида в 8 мл абсолютного диметилформаида. Затем перемешивают еще в течение 2,5 ч при комнатной

температуре, выпаривают под вакуумом и распределяют между водой и прос-тым эфиром. Эфирную фазу сушат, филь-труют и выпаривают под вакуумом.

5 Остаток очищают хроматографией на колонне на силикагеле (толуол и ацетон = 20/1).

Выход 1,8 г (34,9% от теории), т.пл. 115-117°C.

Вычислено, %: С 71,65; Н 8,02;
N 6,19.

Найдено, %: С 71,47; Н 7,86;
N 6,19.

15 Аналогично примеру 33 получают сложный этиловый эфир 4-[(1-(5-метокси-2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

Выход 68,4% от теории. т.пл. 142-145°C.

Вычислено, %: С 71,65; Н 8,02;
N 6,19

Найдено, %: С 71,87; Н 8,06;
N 6,38.

Пример 34. Сложный (2-никотиноилокси-этил)-эфир-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

К перемешиваемому раствору 2,0 г (4,56 ммоль) сложного (2-оксиэтил)эфира 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты в 40 мл метиленхлорида и 0,7 мл (4,81 ммоль) триэтиламина быстро добавляют каплями раствор 0,7 г (4,68 ммоль) хлорида никотиновой кислоты в 20 мл метиленхлорида. Затем перемешивают в течение 2,5 ч при 20°C, экстрагируют путем встряхивания водой, сушат и фильтруют ограниченную фазу и выпаривают ее под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на колонне на силикагеле (толуол/ацетон = 5/1).

Выход 1,1 г (44% от теории), т.пл. 132-135°C.

Вычислено, %: С 70,70; Н 6,86;
N 7,73

Найдено, %: С 70,82; Н 6,82;
N 7,91.

Пример 35. 4-[(1-(2-Пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензиловый спирт.

К перемешиваемой суспензии 0,68 г (17,95 ммоль) алюмогидрида лития в 25 мл абсолютного тетрагидрофурана добавляют по каплям при внутренней температуре 0°C раствор 5,0 г

(11,83 ммоль) сложного этилового эфира 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты в 75 мл абсолютного тетрагидрофурана. Затем перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре, охлаждают до 0°C и медленно добавляют по каплям такое количество 4 н. натрового щелока, пока не получают фильтруемый осадок, 10 причем его отфильтровывают и несколько раз кипятят простым эфиром. Соединенные органические растворы выпаривают под вакуумом. Остаток распределяют между водой и простым эфиром. 15 Эфирную фазу сушат, фильтруют и выпаривают под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на колонне на силикагеле (толуол/ацетон = 5/1).

Выход 1,0 г (22% от теории), т.пл. 152-154°C.

Вычислено, %: С 75,75; Н 8,48; N 7,36

Найдено, %: С 75,90; Н 8,45; N 7,28.

Пример 36. 4-[(1-(2-Пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензальдегид.

Нагревают 6,6 г (62 ммоль) карбоната натрия с 62 мл этиленгликоля в ванне температурой 170°C и добавляют при интенсивном перемешивании в течение 1 мин 6,2 г (11 ммоль) N¹-[4-(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензоил]-N-тозил-гидразина ст.пл. 195°C (разложение), причем наблюдаются интенсивное образование газа. Затем нагревают в течение 2,5 мин при 170°C и немедленно выливают на лед. Экстрагируют простым эфиром, сушат, фильтруют и выпаривают эфирный раствор под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на колонне на силикагеле (хлороформ и ацетон = 20/1).

Выход 2,2 г (52,9% от теории), т.пл. 142-145°C.

Вычислено, %: С 76,16; Н 7,99; N 7,40

Найдено, % С 76,26; Н 7,96; N 7,37.

Пример 37. Сложный этиловый эфир 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-коричной кислоты.

К 0,60 г (12,5 ммоль) гидрида натрия (50%-ный в масле) в 15 мл абсолютного диметилформамида добав-

ляют по каплям при комнатной температуре раствор 2,80 г (12,5 ммоль) сложного этилового эфира диэтилфосфоноуксусной кислоты в 10 мл абсолютного диметилформамида. Затем перемешивают в течение 15 мин (до конца образования газа) и добавляют по каплям раствор 2,4 г (6,34 ммоль) 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонил]-бензальдегида в 10 мл абсолютного диметилформамида. Затем перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, выпаривают под вакуумом и распределяют между водой и простым эфиром. Эфирную фазу сушат, фильтруют и выпаривают под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на колонне на силикагеле (толуол и ацетон = 10/1).

Выход 0,85 г (29,9% от теории), т.пл. 135-137°C (простой эфир и петролейный эфир).

Вычислено, %: С 74,97; Н 8,09; N 6,24

Найдено, %: С 74,91; Н 7,89; N 6,29.

Пример 38. 4-[(1-(2-Пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-коричная кислота.

Получают щелочным омылением сложного этилового эфира 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-коричной кислоты аналогично примеру 11.

Выход 64% от теории, т.пл. 180-183°C.

Вычислено, %: С 74,26; Н 7,67; N 6,66.

Найдено, %: С 74,03; Н 7,47; N 6,80.

Пример 39. Сложный этиловый эфир 3-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-фенил]-пропионовой кислоты.

Гидрируют 0,60 г (1,34 ммоль) сложного этилового эфира 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-коричной кислоты в 10 мл этанола на 0,20 палладия и угля (10%-ный) при комнатной температуре и давлении водорода 5 бар, затем фильтруют и выпаривают под вакуумом.

Выход 0,53 г (88% от теории), т.пл. 98-99°C (петролейный эфир).

Вычислено, %: С 74,63; Н 8,50; N 6,22

Найдено, %: С 74,64; Н 8,58;
N 6,23.

Аналогично примеру 39 получают 3-[(4-(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-5-аминокарбонилметил]-фенил]-пропионовая кислота.

Выход 63% от теории, т.пл. 131-133°C.

Вычислено, %: С 73,90; Н 8,11;
N 6,63

Найдено, %: С 73,96; Н 8,30;
N 6,56.

Пример 40. 3-[4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-фенил]-пропионовая кислота.

Получают щелочным омылением сложного этилового эфира 3-[4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-фенил]-пропионовой кислоты аналогично примеру 11.

Выход 50% от теории, т.пл. 131-133°C.

Вычислено, %: С 73,90; Н 8,11;
N 6,63

Найдено, %: С 73,82; Н 8,07;
N 6,41.

Пример 41. Сложный этиловый эфир 4-[(α -циано-2-пиперидинобензил)-30-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

К 520 мг (1,22 моль) сложного этилового эфира 4-[(α -аминокарбонил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты в 0,22 мл пиридина добавляют в двух порциях 234 мг (1,22 моль) 4-толуолсульфохлорида и нагревают до 50°C. По истечении 2 ч в течение 1 ч добавляют то же количество пиридина и 4-толуолсульфохлорида и нагревают в течение 1 ч при 50°C. Затем оставляют в течение двух дней при 20°C, добавляют 2 н. аммиак и экстрагируют хлороформом. Раствор хлороформа два раза экстрагируют водой путем встряхивания. После высушивания и фильтрования раствор выпаривают под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на колонне на силикагеле (хлороформ и метанол = 10/1).

Выход 114-117°C (простой эфир и петролейный эфир).

Вычислено, %: С 71,09; Н 6,71;
N 10,36

Найдено, %: С 70,79; Н 6,56;
N 10,10.

Пример 42. 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота \times H₂SO₄.

К раствору 1,0 г (2,53 ммоль) 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты в 50 мл этанола добавляют 5 мл (2,50 ммоль) 1 н. серной кислоты, выпаривают под вакуумом досуха и растворяют ацетоном.

Выход 0,80 г (65% от теории), т.пл. 192-197°C (разложение).

Вычислено, %: С 58,53; Н 6,55;
N 5,69; S 6,49

Найдено, %: С 58,05; Н 6,54;
N 5,49; S 6,35.

Аналогично примеру 42 получают 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота \times 0,5 H₂SO₄ \times 1,5 H₂O.

Получают половину количества серной кислоты аналогично примеру 42. Выход 59,3% от теории, т.пл. 180-185°C, разложение при 207-210°C.

Вычислено, %: С 61,26; Н 7,28;
N 6,95; S 3,40

Найдено, %: С 61,28; Н 6,99;
N 6,10; S 3,23.

Пример 43. Сложный этиловый эфир 4-[1-(2-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил]-аминокарбонилметил]-бензойной кислоты.

К суспензии 4,76 г (12,5 ммоль) комплекса йодмагний-[пропаргил (2-пиперидинофенил)-кетимино в 30 мл хлористого метилена, перемешивая добавляют по каплям раствор 3,16 г (14 ммоль) 4-этоксикарбонил-фенацетилхлорида в 10 мл хлористого метилена. При этом внутренняя температура 20°C повышается до 30°C. Перемешивание продолжают на протяжении 2 ч при комнатной температуре, затем при перемешивании добавляют воду и экстрагируют хлористым метиленом. Полученный раствор хлористого метилена промывают водой, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Получаемый после упаривания остаток очищают хроматографией на колонне с силикагелем (соотношение толуола к ацетону = 20/1).

Выход 1,05 г (20% от теоретического) указанного сложного эфира в Е-форме, т.пл. < 20°C (вязкое масло желтого медового цвета).

Вычислено, %: С 74,26; Н 7,67;
N 6,66

Найдено, %: С 74,31; Н 7,92;
N 6,54.

Кроме того, получают 1,37 г
(26% от теоретического) указанного
сложного эфира в Z-форме, т.пл. 114-
116°.

Найдено, %: С 74,11; Н 7,55;
N 6,56.

Пример 44. Повторяют при-
мер 1 с той разницей, что исходное
кетимино-соединения используют в ви-
де комплекса с литием.

При этом получают:

1,15 г (22% от теории) целевого про-
дукта в E-форме, т.пл. < 20°C;

1,32 г (25% от теории) целевого про-
дукта в Z-форме, т.пл. 114-116°C.

(Как указано, новые соединения общей
формулы (1) обладают способностью
снижать уровень сахара в крови. Так,
исследованы следующие соединения.

- А) (Z)-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-
-бутен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бен-
зойная кислота;
- Б) сложный этиловый эфир (Z)-4-[(1-
-(2-пиперидинофенил)-1-бутен-1-ил)-
-аминокарбонилметил]-бензойной кис-
лоты;
- В) (E)-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-
-бутен-1-ил)-аминокарбонилметил]-бен-
зойная кислота;
- Г) 4-[(2-метил-1-(2-пиперидинофенил)-
-1-пропен-1-ил)-аминокарбонилметил]-
-бензойная кислота;
- Д) сложный этиловый эфир (Z)-4-[(1-
-(2-пиперидинофенил)-1-гексен-1-ил)-
-аминокарбонилметил]-бензойной кис-
лоты;
- Е) (Z)-4-[(3-фенил-1-(2-пиперидино-
фенил)-1-пропен-1-ил)-аминокарбонил-
метил]-бензойная кислота;
- Ж) (Z)-4-[(1-(3,3-диметил-пиперидино-
фенил)-1-бутен-1-ил)-аминокарбонил-
метил]-бензойная кислота;
- З) 4-[(1-(2-пирролидинофенил)-1-бу-
тил)-аминокарбонилметил]-бензойная
кислота;
- И) (±)-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-
-бутил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота;
- К) (+)-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-
-бутил)-аминокарбонилметил]-бензойная
кислота;
- Л) сложный этиловый эфир (+)-4-[(1-
-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-амино-
карбонилметил]-бензойной кислоты;
- М) 4-[(1-(2-гексагидроазепинофенил)-

- 1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота;
- Н) N-4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-гек-
сил)-аминокарбонилметил]-бензойная
кислота;
- О) 4-[(3-фенил-1-(2-пиперидинофенил)-
-1-пропил)-аминокарбонилметил]-бен-
зойная кислота;
- П) 4-[(2-метокси-1)(2-пиперидино-
фенил)-1-этил)-аминокарбонилметил]-
-бензойная кислота;
- Р) 4-[(α-циано-2-пиперидинобензил)-
-аминокарбонилметил]-бензойная кис-
лота;
- С) 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-
-аминокарбонилметил]-бензиловый
спирт;
- Т) 4[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-
-аминокарбонилметил]-фенилуксусная
кислота;
- У) 4-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-
-аминокарбонилметил]-коричная кис-
лота;
- Ф) сложный (2,3-диокси-пропил)эфир 4-
-[(1-(2-пиперидинофенил)-1-бутил)-
-аминокарбонилметил]-бензойной кис-
лоты;
- Х) 4-[(1-(4-фтор-2-пиперидинофенил)-
-1-бутил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота;
- Ц) 4-[(1-(4-метокси-2-пиперидино-
фенил)-1-бутил)-аминокарбонилме-
тил]-бензойная кислота;
- Ч) 4-[(1-(2-октагидроазонио-фенил)-
-1-этилен)-аминокарбонилметил]-бен-
зойная кислота;
- Ш) 4-[(1-(3-хлор-2-пиперидинофенил)-
-1-этил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота;
- Щ) 4-[(1-(3-метил-2-пиперидинофенил)-
-1-этил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота;
- Ы) 4-[(α-(4-метил-фенил)-2-пипери-
динобензил)-аминокарбонилметил]-бен-
зойная кислота;
- Э) 4-[(α-(3-метил-фенил)-2-пипери-
динобензил)-аминокарбонилметил]-бен-
зойная кислота;
- Ю) 4-[(α-(4-фтор-фенил)-2-пипери-
динобензил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота;
- Я) 4-[(α-(2-фтор-фенил)-2-пиперидино-
бензил)-аминокарбонилметил]-бензой-
ная кислота;
- АА) 4-[(α-(4-хлор-фенил)-2-пипери-
динобензил)-аминокарбонилметил]-бен-
зойная кислота;
- АБ) 4-[(α-(3-хлор-фенил)-2-пипери-
динобензил)-аминокарбонилметил]-бен-
зойная кислота;

нобензил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота;
 АВ) 4- [(2-пиперидино- α -(2-пиридил)-бензил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота;
 АГ) 4- [(2-пиперидино- α -(4-пиридил)-бензил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота;
 АД) 4- [(6-хлор- α -фенил-3-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота;
 АЕ) 4- [(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-коричная кислота;
 АЖ) 3- 4- [(α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-фенил]-пропионовая кислота;
 АЗ) 4- [(4-хлор- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота;
 АИ) 4- [(6-метил- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота;
 АК) 4- [(4-метил- α -фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота;
 АЛ) 4 [(фенил-2-пиперидино-бензил)-аминокарбонилметил]-бензальдегид;
 АМ) 4- [(2-(2-метил-пиперидино)- α -фенил-бензил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота;

АН) 4- [(2-(3-метил-пиперидино)- α -фенил-бензил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота;
 АО) 4- [(3-хлор-фенил-2-пиперидинобензил)-аминокарбонилметил]-бензойная кислота.

Снижающее содержание сахара в крови действие исследуемых соединений определяли на самках крыс весом 180-220 г, которым за 24 ч до начала опыта не давали корм. Исследуемые соединения непосредственно до начала опыта суспендировали в 1,5%-ной метилцеллюлозе и суспензию вводили с помощью желудочного зонда.

Кровь брали непосредственно перед аппликацией исследуемого соединения и затем через 1, 2, 3 и 4 ч после аппликации из ретроорбитального венозного сплетения. При этом до 50 мл крови подвергали освобождению от белка с помощью 0,5 мл 0,33 н. хлорной кислоты с последующим центрифугированием. В остатке глюкозу определяли методом гексокиназы с помощью аналитического фотометра. Статистическую оценку осуществляли по Студенту с $p = 0,05$ в качестве предела значимости. Результаты исследований указаны в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

| Соединение | 5 мг/кг | | | | 1 мг/кг | | | |
|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| А | | | | | -43 | -40 | -33 | -35 |
| Б | -44 | -39 | -26 | -35 | -39 | -19 | -26 | -30 |
| В | | | | | -43 | -43 | -37 | -38 |
| Г | | | | | -36 | -32 | -27 | -25 |
| Д | -46 | -40 | -38 | -26 | -23 | -23 | -12 | -18 |
| Е | -43 | -42 | -39 | -32 | | | | |
| Ж | | | | | -44 | -42 | -37 | -31 |
| З | -50 | -46 | -44 | -45 | | | | |
| И | -44 | -37 | -42 | -42 | -38 | -32 | -34 | -29 |
| К | | | | | -41 | -43 | -38 | -31 |
| Л | -42 | -45 | -31 | -22 | -14 | -18 | -14 | n.s |
| М | -46 | -43 | -40 | -36 | -33 | -30 | -21 | n.s |
| Н | -42 | -42 | -37 | -33 | | | | |
| О | -38 ⁺ | -31 ⁺ | n.s ⁺ | n.s ⁺ | | | | |

Продолжение табл. 1

| Соединение | 5 мг/кг | | | | 1 мг/кг | | | |
|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| П | -49 | -43 | -34 | -22 | -37 | -19 | n.s | n.s |
| Р | -28 | -13 | n.s | n.s | | | | |
| С | -38 | -40 | -35 | -29 | -39 | -34 | -29 | -24 |
| Т | -49 | -42 | -30 | -17 | -29 | -20 | -10 | n.s |
| У | -48 | -46 | -42 | -40 | -42 | -42 | -40 | -32 |
| Ф | -43 | -43 | -49 | -45 | -39 | -35 | -29 | -24 |
| Х | -45 | -41 | -46 | -40 | -37 | -23 | -30 | -18 |
| Ц | -46 | -45 | -39 | -37 | -26 | -25 | -16 | n.s |
| Ч | -34 ⁺ | -21 ⁺ | -17 ⁺ | -14 ⁺ | | | | |
| Ш | -32 | -24 | -16 | -18 | | | | |
| Щ | -22 | -33 | -28 | -26 | | | | |
| Ы | -30 | -33 | -14 | n.s | -15 | -15 | -13 | n.s |
| Э | -43 | -38 | -36 | -27 | -26 | -15 | | n.s |
| Ю | -36 | -37 | -36 | -33 | | | | |
| Я | -28 | -32 | -27 | -28 | -16 | -20 | -17 | -14 |
| АА | -30 | -28 | -39 | -36 | -21 | -20 | -22 | n.s |
| АБ | -43 | -39 | -30 | -26 | -17 | -19 | | |
| АВ | -49 ⁺ | -50 ⁺ | -36 ⁺ | -31 ⁺ | -18 | | | |
| АГ | -41 | -37 | -20 | | -26 | -14 | | |
| АД | -44 | -40 | -39 | -40 | -35 | -34 | -28 | -20 |
| АЕ | -48 ⁺ | -47 ⁺ | -40 ⁺ | -45 ⁺ | -32 | -19 | -10 | -17 |
| АЖ | -43 ⁺ | -41 ⁺ | -38 ⁺ | -34 ⁺ | -40 | -31 | -23 | -12 |
| АЗ | -34 | -35 | -32 | -29 | -11 | -13 | | |
| АИ | -39 | -35 | -27 | -26 | -27 | -24 | | |
| АК | -37 | -34 | -42 | -31 | -21 | -17 | -15 | -11 |
| АЛ | | | | | -26 | -28 | -22 | -17 |
| АМ | -32 | -31 | -24 | -19 | -16 | -11 | | |
| АН | -35 | -30 | -29 | -31 | -13 | -9 | | |
| АО | -45 | -44 | -42 | -32 | -21 | -13 | | |

П р и м е ч а н и е. Знак (+) это доза 10 мг/кг; n.s - по статистике не значительно.

55

На самках и самцах мышей весом 20-26 г исследовали токсичное действие веществ после орального введения

в (суспензии в 1%-ной метилцеллюлозе) разовой дозы при последующем наблюдении в течение 14 дней.

Т а б л и ц а 2

| Соединение | Доза, мг/кг | Количество умерших животных |
|------------|-------------|-----------------------------|
| А | >1000 | 0 из 6 |
| В | >2000 | 0 из 6 |
| Г | > 500 | 0 из 6 |
| И | >2000 | 0 из 10 |
| Ы | >1000 | 0 из 10 |
| Э | >1000 | 0 из 10 |
| Ю | >1000 | 0 из 10 |
| Я | >1000 | 0 из 10 |
| АА | >1000 | 0 из 10 |
| АВ | >1000 | 0 из 10 |

Благодаря их фармакологическим свойствам получаемые согласно изобретению 25 соединения общей формулы (1) и их

физиологически переносимые соли пригодны для лечения сахарного диабета.

Сравнительный опыт.

Известные соединения: 4-[2-(2-анилино-бензоиламино)-этил]-бензойная кислота; 4-[2-(2-этиламино-бензоиламино)-этил]-бензойная кислота; сложный метиловый эфир 4-[2-(2-этиламино-бензоиламино)-этил]-бензойная кислота, а также 4-[2-(2-этиламино-5-хлор-бензоиламино)-этил]-бензойная кислота.

Указанные соединения исследовали на снижающую содержание сахара в крови активность. При этом было установлено, что известные соединения не проявляют статистически значительную активность в дозе 5 мг/кг.

Сравнительные результаты показывают, что в дозах 5 мг/кг и меньше получаемые предлагаемым способом новые производные фенилуксусной кислоты обладают лучшей активностью по снижению содержания сахара в крови, чем известные соединения аналогичной структуры.

Составитель Л. Иоффе

Редактор М. Недолуженко Техред Ж. Кастелевич Корректор Л. Филипенко

Заказ 4718/56

Тираж 384

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4