

**Descriere:**

Prezenta invenție se referă la 3-cicloalchil-propanamide, formele tautomere și sărurile lor, cât și la modul de obținere și de folosire a acestor produse în calitate de medicamente și a compozițiilor care conțin aceste produse.

Sunt cunoscuți diferiți derivați ai propanamidelor care posedă activitate biologică variată, în special cianacetoanilidele substituie în inelul aromatic au fost propuse în calitate de antipiretice și analgezice [1, 2] sau fungicide [3].

Mai sunt cunoscuți derivații analogi pe bază de  $\beta$ -cicloalchil- $\beta$ -oxo-propionitril cu proprietăți antiartrite [4]. Aceste substanțe, după proprietățile farmacologice, sunt cele mai apropiate de compuşii revendicați.

Procedeele de obținere a cianacetoanilidelor includ utilizarea ca substanțe inițiale a anilinelor substituie cu diferiți radicali (cu formula generală (II)). Aceste substanțe inițiale se obțin conform procedeele bine cunoscute în chimia organică. Unele din ele pot fi obținute în mod analog, conform procedurii descris [5].

Sunt cunoscute procedeele de obținere a cianacetoanilidelor substituie, atât în inelul aromatic, cât și la atomul de carbon  $\alpha$ . Obținerea lor include două etape separate:

- 1) obținerea cianacetoanilidelor intermediare, substituie numai în inelul aromatic (vezi formula generală (IV) mai jos);
- 2) substituie atomului de carbon  $\alpha$  în compuşii (IV) (obținuți conform etapei 1).

Procedeele pentru efectuarea primei etape sunt cunoscute pe larg în sinteza organică, utilizând substanțe inițiale comerciale sau descrise în literatură.

Prođușii obținuți prezintă compuşii cu metilen activ, care pot fi ulterior derivați ai atomului de carbon  $\alpha$ .

De exemplu, este cunoscut procedeul de substituie a atomului de carbon  $\alpha$ , aplicând reacția Knoevenagel cu esteri ortocarbonici în calitate de componente carbonilice [1, 2, 6].

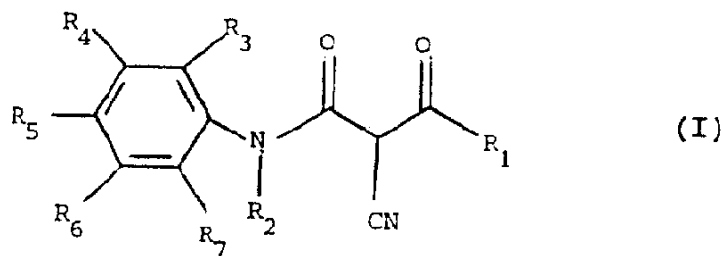
Mai este cunoscut un procedeu de substituie, aplicând acilarea la un compus analog cu metilen activ, și anume la  $\beta$ -cicloalchil- $\beta$ -oxo-propionitril [4].

Procedeu dat după esența sa poate servi ca cea mai apropiată soluție analogă față de procedeu revendicat. Însă procedeu analog nu a fost utilizat asupra cianacetoanilidelor.

De asemenea unii produși intermediari  $\alpha$ -nesubstituieți (cianamidele) cu formula generală (IV) au fost descriși anterior, dar având o gamă de substituenți mai restrânsă în inelul aromatic al anilinei [3].

Sarcina invenției constă în obținerea unor noi substanțe din clasa ciclopropanamidelor, care posedă proprietăți antiinflamatoare și imunodepresive.

Obiectul invenției sunt noile 3-cicloalchil-propanamide, care corespund formulei generale (I):

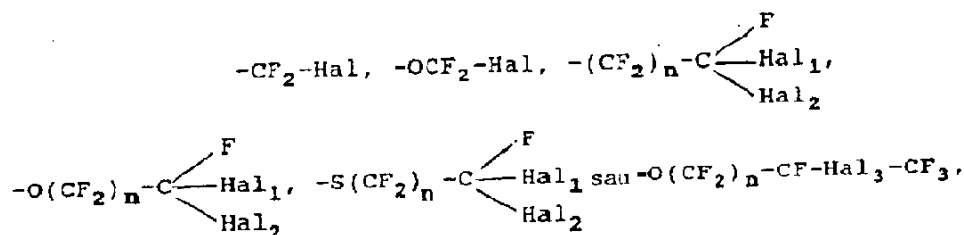


unde:

$R_1$  reprezintă gruparea cicloalchilică, care conține 3...6 atomi de carbon;

$R_2$  reprezintă atomul de hidrogen, radicalul alchil, cu 1...3 atomi de carbon;

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ , similari sau diferiți, reprezintă atomul de hidrogen, atomul de halogen, radicalul alchil liniar sau ramificat cu 1...6 atomi de carbon, radicalul alcoxi liniar sau ramificat cu 1...6 atomi de carbon, radicalul alchiltio cu 1...6 atomi de carbon, radicalul  $-(CH_2)_m-CF_3$ ,  $-O-(CH_2)_m-CF_3$ ,  $-S-(CH_2)_m-CF_3$ , unde  $m$  reprezintă un număr întreg de la 0 până la 3, radicalii



unde  $n$  reprezintă un număr de la 1 până la 3, Hal, Hal<sub>1</sub> și Hal<sub>3</sub>, similari sau diferiți, Hal și Hal<sub>3</sub> reprezintă atomul de hidrogen sau  $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ , similari sau diferiți, reprezintă grupările nitro, azido, nitril, gruparea  $-CO-R'$ , unde  $R'$  reprezintă radicalul hidroxi, alchil sau alcoxi cu 1...3 atomi de carbon sau  $R_3$  și  $R_4$  formează împreună gruparea  $-O-CH_2-O-$ , precum și sărurile lor aditive cu baze minerale sau organice.

În formula generală (I) și în cele ce urmează:

prin gruparea cicloalchil cu 3...6 atomi de carbon se subînțelege radicalul ciclopropil, ciclobutil, ciclopropil sau ciclohexil;

prin radicalul alchil cu 1...3 atomi de carbon se subînțelege radicalul metil, etil, propil, izopropil;

prin radicalul alchil cu 1...6 atomi de carbon se subînțelege preferabil radicalul metil, etil, propil, izopropil, butil liniar sau ramificat, pentil liniar sau ramificat, hexil liniar sau ramificat;

prin radicalul alcoxi cu 1...6 atomi de carbon se subînțelege, de exemplu, radicalul metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, butoxi liniar sau ramificat, pentiloxi liniar sau ramificat, hexiloxi liniar sau ramificat;

prin radicalul alchiltio cu 1...6 atomi de carbon se subînțelege, de exemplu, radicalul metiltio, etiltio, propiltio, izopropiltio, butiltio liniar sau ramificat, pentiltio liniar sau ramificat, hexiltio liniar sau ramificat;

prin atomi de halogen preferabil se subînțelege atomul de fluor, clor, brom sau iod.

Săruri aditive cu baze minerale sau organice pot fi, de exemplu, sărurile formate cu baze minerale, cum ar fi sărurile de sodiu, potasiu, litiu, calciu, magneziu sau amoniu. Printre bazele organice pot fi menționate: metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N-dimetiletanolamina, tris(hidroxi)aminometanul, etanolamina, piridina, picolina, dicitlohexilamina, morfolina, benzilamina, procaina, lizina, arginina, histidina, N-metilglutamina.

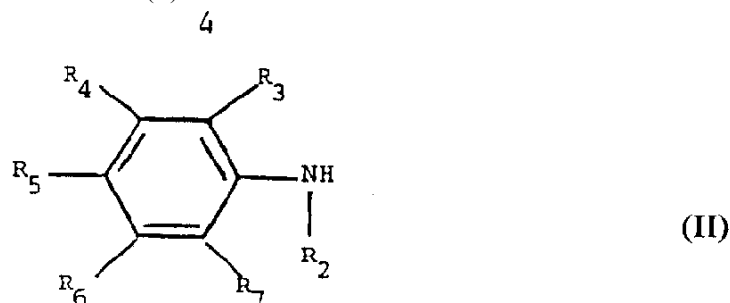
Printre compușii care sunt obiectul invenției pot fi menționați în special derivații care corespund formulei (I), menționați mai sus, cât și sărurile lor care se caracterizează prin aceea că în formula dată (I)  $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ , similari sau diferiți, reprezintă atomul de fluor, brom sau iod, radicalul metil, etil, terțbutil, metoxi, metetio, trifluormetil, trifluormetoxi, trifluormetiltio, pentafluoretile, bromdifluormetoxi, acetyl, hidroxicarbonil, metoxicarbonil, nitro, azido, nitril sau  $R_4$  sau  $R_5$  formează împreună gruparea  $O-CH_2-O-$ ,  $R_2$  reprezintă atomul de hidrogen sau radicalul metil,  $R_1$  are valoarea deja menționată, cât și sărurile lor aditive cu baze minerale sau organice.

Printre aceștia din urmă pot fi invocați în special derivații ce corespund formulei (I) date mai sus, care se caracterizează prin aceea că în formula dată (I)  $R_1$  reprezintă gruparea ciclopropil,  $R_2$  reprezintă atomul de hidrogen sau radicalul metil,  $R_3, R_4, R_5, R_6$  și  $R_7$  similari sau diferiți, reprezintă atomul de hidrogen, atomul de fluor, clor sau iod, radicalul metil, trifluormetil sau nitro, cât și sărurile lor cu baze minerale sau organice.

Printre aceștia din urmă, îndeosebi se rețin derivații formulei (I), denumirile cărora urmează:

- 1-(4-nitrofenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril,
  - 1-(4-cianofenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril,
  - 1-(4-clor-3-metilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril,
  - 1-(3-metil-4-trifluormetilfenilcarbamoil)-2-ciclobutil-2-oxopropionitril,
- cât și sărurile lor aditive cu baze minerale sau organice.

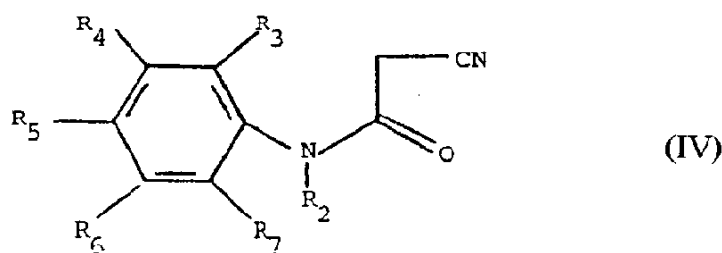
Invenția se referă de asemenea la procedeul de obținere a noilor 3-cicloalchil-propanamide, cu formula (I), cât și a sărurilor lor, care constă în aceea că compusul cu formula (II):



unde  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  și  $R_7$ , care au valoarea deja indicată, se supun interacțiunii cu un acid cu formula (III) sau cu derivatul funcțional al acestui acid:



obținându-se compusul cu formula (IV):



unde  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  și  $R_7$  au valoarea deja indicată și după aceea, acesta din urmă se supune reacției consecutiv cu hidrura de sodiu, dacă e necesar, în prezența catalizatorului, ca imidazolul, iar apoi cu compusul cu formula (V):



unde Hal reprezintă atomul de halogen și  $R_1$  are valoarea deja indicată, pentru a se obține compusul respectiv cu formula (I), care se separă și la necesitate se transformă în sare.

Condițiile preferabile de realizare a invenției în procedeul de obținere descris mai sus sunt următoarele:

reacția compusului cu formula (II) cu acidul cu formula (III) sau cu derivatul funcțional al acestui acid se desfășoară în prezența diizopropilcarbodiimidei sau dicitlohexilcarbodiimidei în mediu de solvent organic anhidru, cum ar fi tetrahidrofuranul sau diclorometanul;

ca derivat funcțional al acidului cu formula (III) poate fi, de exemplu, clorura de cianoacetil, obținută sub acțiunea acidului cianoacetic asupra pentaclorurii de fosfor;

reacția compusului cu formula (IV) cu hidrura de sodiu se desfășoară în mediul solventului organic anhidru, cum ar fi tetrahidrofuranul.

Compușii cu formula (I) au un caracter acid. Este rațional de obținut sărurile aditive ale compușilor cu formula (I), interacționând în raporturi aproximativ stoichiometrice de baza minerală sau organică cu compusul cu formula (I). Sărurile se pot obține fără separarea acizilor respectivi.

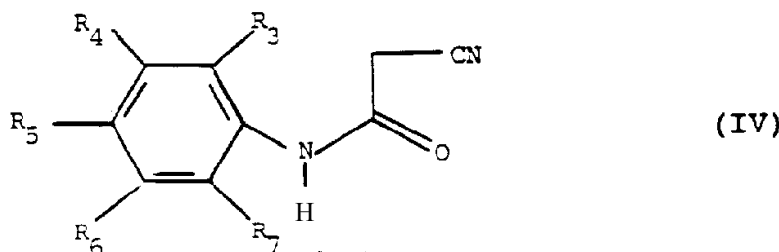
Compușii, conform invenției, posedă proprietăți farmacologice foarte prețioase. În special se evidențiază activitatea antiinflamatoare. Ei frânează, pe de o parte, procesele inflamatoare, provocate de substanțe iritante, pe de altă parte - reacțiile alergiei întârziate, împiedicând activarea celulelor imunizate cu ajutorul antigenului specific.

Aceste proprietăți sunt prezentate mai jos în partea experimentală.

Invenția se referă și la compozițiile farmaceutice, care conțin cel puțin unul din derivații indicați mai sus sau una din sărurile lor aditive cu baze farmaceutic acceptabile în calitate de substanță activă.

Aceste compoziții farmaceutice pot fi, de exemplu, solide sau lichide și pot lua forme farmaceutice, de obicei folosite în medicina umană ca, de exemplu, pastile, drajeuri, capsule, granule, supozitorii, soluții injectabile; ele se prepară în moduri obișnuite. Una sau câteva substanțe active pot fi introduse în excipienți uzuali pentru aceste compoziții farmaceutice, cum ar fi talcul, gumiarabicul, lactoza, amidonul, stearatul de magneziu, untul de cacao, vehuculii apoși sau neapoși, grăsimile animale sau vegetale, derivații parafinei, glicolii, diverși umectanți, dispersanți, emulgatori, conservanți.

Invenția se referă și la noi produse industriale, necesare ca produse intermediare pentru obținerea compușilor cu formula (I). În particular ea se referă la compuși cu formula (IV):



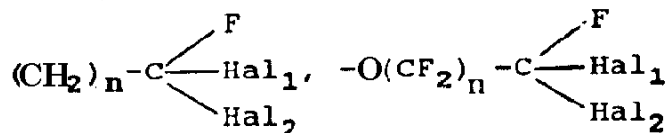
unde

$R_3, R_6, R_7$  reprezintă atomul de hidrogen,

$R_4$  reprezintă radicalul metil și

$R_5$  reprezintă hidrogen, halogen, cu excepția clorului, grupei nitro,  $-(CH_2)_m-CF_3$ ,

$-O-(CH_2)_m-CF_3$ , unde  $m=0-3$ ; ciano, alchil liniar sau ramificat  $C_2-C_6$ , alchil  $C_2-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , alchiltio  $C_1-C_6$ , COR', unde R' - alchil  $C_1-C_5$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , prim hidroxi,



unde  $n=1-3$ ,  $Hal_1, Hal_2$

atomi de halogen, similari sau diferiți; azido, alchiltio  $C_1-C_6$ ,  $CF_3-(CH_2)_m-S$ .

Exemple de realizare a invenției

*Exemplul 1:*

1-(4-trifluormetilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril

Etapa A: 4-fluormetilcianoacetoanilidă

Se dizolvă 8,6 g de acid cianoacetic și 13,5 cm<sup>3</sup> 4-(fluormetil)anilină în 100 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofuran, timp de 10 min se adaugă amestecând fără răcire 16,4 cm<sup>3</sup> de diizopropilcarbodiimidă. În timpul adăugării temperatura se schimbă de la 20 până la 60°C; amestecul se agită 16 h la temperatura camerei, se filtrează, solventul se distilează, la reziduu se adaugă 100 cm<sup>3</sup> de etanol și se amestecă 1 h la temperatura camerei; se filtrează, se spală cu etanol, clorură de metilen și hexan. Se usucă la temperatura de 60°C sub presiune scăzută 3 h și se obțin 18,85 g de produs - titlu. P.t. = 195...196°C.

Etapa B: 1-(4-trifluormetilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril

La 3 g de produs obținut în etapa A, suspensionat în 100 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofuran se adaugă 0,88 g de hidrură de sodiu și se amestecă timp de 30 min la temperatura camerei. Timp de 10 min se adaugă 1,30 cm<sup>3</sup> de clorură de ciclopropancarbonil și amestecul se agită 16 h la temperatura camerei. Se adaugă 1 cm<sup>3</sup> de apă, se amestecă 10 min, se acidulează cu acid clorhidric-2N și se extrage cu esterul etilic al acidului acetic. Stratul organic se usucă, solventii se distilează. Reziduu se încălzește în 15 cm<sup>3</sup> de clorură de metilen, se diluează cu eter și se obțin 2,72 g de produs. P.t. = 212...213°C.

Acționând după cum e indicat mai sus, pe baza compușilor respectivi s-au obținut produșii din următoarele exemple:

*Exemplul 2:* 1-(3-clorfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;

*Exemplul 3:* 1-(4-trifluormetilfenilcarbamoil)-2-ciclobutil-2-oxopropionitril;

*Exemplul 4:* 1-(4-trifluormetilfenilcarbamoil)-2-ciclopentil-2-oxopropionitril;

*Exemplul 5:* 1-(4-fluorfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 6:* 1-(4-ciclofenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 7:* 1-(4-bromfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 9:* (4-trifluormetoxifenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 10:* 1-(4-nitrofenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 11:* 1-(3,4-diclorfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 8:* 1-(4-iodfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril

Etapa A: 4-iodcianoacetanilidă

Țimp de 2 min se adaugă 14,41 g de acid cianoacetic la suspensia formată din 35,25 g de pentaclorură de fosfor în 250 cm<sup>3</sup> de clorură de metilen amestecând și menținând temperatura camerei. Se încălzește cu reflux timp de 30 min, se amestecă sub azot 2 min, se adaugă 24,75 g de 4-iodanilină și se încălzește 2 h cu reflux, se răcește, se toarnă în 300 cm<sup>3</sup> de apă. Se amestecă 1 h, reziduuul se tratează cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu, se filtrează, se spală cu apă, etanol și apoi se usucă la 60°C la presiune scăzută. Se obțin 29,51 g de produs-titlu. P.t. = 216 ... 218°C.

Etapa B: 1-(4-iodfenilcarbamoil)2-ciclopropil-2-oxopropionitril

Produsul-titlu se obține acționând cum e indicat în etapa B din exemplul 1 și folosind 4-iodcianoacetanilida obținută în etapa premergătoare A.

*Exemplul 12:* 1-(4-brom-3-metilfenilcarbamoil)2-ciclopropil-2-oxopropionitril

Etapa A: 4-brom-3-metilcianoacetanilidă

Se dizolvă 0,457 g de acid cianoacetic și 1 g de 4-brom-3-metilamină în 30 cm<sup>3</sup> de clorură de metilen, timp de 2 min se adaugă la amestecare 40°C 1,135 g de diciohexilcarbodiimidă în 5 cm<sup>3</sup> de clorură de metilen. Temperatura rămâne mai mare de 40°C în timpul adăugării; amestecul se agită o oră la temperatura camerei, se filtrează diciohexilureea, se evaporă solventul, reziduuul se cromatografiază, eluând cu clorură de metilen ce conține cantități crescânde de ester etilic al acidului acetic. Se obține produsul-titlu cu randamentul de 78%.

Etapa B: 1-(4-brom-3-metilfenilcarbamoil)2-ciclopropil-2-oxopropionitril

La 3 mg de produs obținut mai sus, dizolvat în 12 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofuran, se adaugă o cantitate catalitică de imidazol, efectuând amestecarea sub azot. Se adaugă 626 mg de hidruură de sodiu, se amestecă timp de 15 min la temperatura camerei. Se adaugă 124 mg de clorură de ciclopropancarbonil timp de 3 min și se amestecă 2 h la temperatura camerei. Amestecul reactant se toarnă în apă cu gheață, se acidulează până la pH=2 cu acid clorhidric 1N, se amestecă un minut, precipitatul format se filtrează, se spală cu apă, iar apoi cu eter și se obține compusul-titlu cu randamentul de 88,3%.

*Exemplul 13:* 1-(3,4-metilendioxfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril

Etapa A: 3,4-metilendioxicianoacetanilidă

Țimp de 1 min se adaugă amestecând 279 mg de acid cianoacetic la suspensia formată din 685 mg de pentaclorură de fosfor în 10 cm<sup>3</sup> de clorură de metilen, menținând temperatura camerei. Se încălzește cu reflux timp de 30 min, se amestecă timp de 2 min în curent de azot, se adaugă 300 mg de 3,4-metilendioxfanilină și se încălzește timp de 10 min cu reflux, se răcește până la temperatura camerei, se toarnă în 10 cm<sup>3</sup> de apă. Se amestecă timp de 30 min, se filtrează, se spală cu apă și apoi cu eter și cu esterul etilic al acidului acetic. Se obțin 330 mg de produs.

Etapa B: 1-(3,4-metilendioxfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril

Produsul dat se obține acționând după cum e indicat în etapa B din exemplul 1, folosind 3,4-metilendioxicianoacetanilida, obținută în etapa precedentă.

Acționând conform procedeelelor indicate mai sus, pe baza compușilor respectivi, au fost obținute următoarele produse:

*Exemplul 14:* 2-ciano-3-ciclopropil-3-oxo-N-metil-N-(4-clorfenil)propion-amidă;  
*Exemplul 15:* 1-(4-clor-2-metilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 16:* 1-(3,4-difluorfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 17:* 1-(4-metoxifenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 18:* 1-(4-cianofenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 19:* 1-(3,5-diclorfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 20:* 1-(4-clor-3-metilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 21:* 1-(3-trifluormetilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 22:* 1-(4-metilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 23:* 1-(4-clor-3-trifluormetilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 24:* 1-(fenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 25:* 1-(3-metil-4-trifluormetilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 26:* 1-(4-iod-3-metilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 27:* 1-(4-fluor-3-metilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 28:* 1-(4-ciano-3-metilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 29:* 1-[4-(2,2,2-trifluoretoksi)fenilcarbamoil]-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 30:* 1-(3-metil-4-nitrofenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 31:* 1-(4-1-butilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 32:* 1-(3-metilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 33:* 1-(4-trimetiltofenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;

*Exemplul 34:* 1-(4-metoxicarbonilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 35:* 1-(4-acetilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 36:* 1-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 37:* 1-(3-clor 4-metilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 38:* 1-(4-metiltiofenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 39:* 1-(3-etil 4-nitrofenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 40:* 2-ciano-3-ciclopropil-3-oxo-N-metil-N-(3-metil-4-trifluormetilfenil) propanamidă;  
*Exemplul 41:* 1-(4-bromdifluoretoksi-3-metilfenil-carbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 42:* 2-ciano-3-ciclopropil-3-oxo-N-metil-N-(4-cianofenil)propanamidă;  
*Exemplul 43:* 2-ciano-3-ciclopropil-3-oxo-N-metil-N-(4-nitrofenil) propanamidă;  
*Exemplul 44:* 1-(3-metil-4-trifluorometoxifenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 45:* 1-(3-metil-4-pentafluoretilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 46:* 2-ciano-3-ciclopropil-3-oxo-N-metil-N-(4-brom-3-fenil)propanamidă;  
*Exemplul 47:* 1-(4-clor-3-etilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 48:* 1-(4-carboxifenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril;  
*Exemplul 49:* 1-(4-ciano-3-metilfenilcarbamoil)-2-ciclopropil-2-oxopropionitril.

Obținerea 1-(difluormetoxi)-2-metil-4-aminobenzenului folosit ca produs inițial în exemplul 41

Se dizolvă 0,92 g de sodiu în 30 cm<sup>3</sup> de etanol și se adaugă 6 g de 2-metil-4-nitrofenă. Solventul se distilează la presiune scăzută, apoi se adaugă benzen. Această sare de sodiu se introduce în amestecul ce constă din 24 cm<sup>3</sup> de dimetilformamidă, 30 cm<sup>3</sup> de dibromdifluorometan și puțin etanol în calitate de catalizator. Se încălzește timp de 10 ore la temperatura de 70°C, se toarnă peste gheață și se extrage cu esterul etilic al acidului acetic. Se spală cu soluție apoasă de 0,5% de hidroxid de sodiu, apoi cu apă, se usucă și solventul se distilează. După cromatografia pe dioxid de siliciu (eluant: esterul etilic al acidului acetic - hexan 4:96) se obțin 0,20 g de 1-(difluormetoxi)-2-metil-4-nitrobenzen și 3,35 g de 1-(difluormetoxi)-2-metil-4-aminobenzen, care se tratează cu hidrogen în prezența paladiului pe cărbune activ și se obține compusul-titlu.

Obținerea 2-metil-4-amino-4-trifluorometoxibenzenului, folosit ca produs inițial în exemplul 44

Se încălzește timp de 4 ore în balon ermetic 0,3 g de 1-(bromdifluoretoksi)-2-metil-4-nitrobenzen, 0,120 g de trifluorură de stibiu și 0,02 g de pentaclorură de stibiu în calitate de catalizator. Amestecul se diluează cu eter, se spală cu apă, se usucă și solventul se distilează la presiune scăzută; se obțin 0,13 g de 2-metil-4-nitro-1-trifluorometoxibenzen, care se tratează cu hidrogen în prezența paladiului pe cărbune activ și se obține compusul-titlu.

Obținerea 2-metil-4-amino-1-pentafluoretilbenzenului ca produs inițial în exemplul 45

În atmosferă de argon și în balon ermetic se amestecă 2,36 g de 1-iod-2-metil-4-nitrobenzen și 2,2 g de praf de cupru, se spală cu apă, acetonă și se usucă sub presiune scăzută în 10 cm<sup>3</sup> de dimetilformamidă. Se răcește până la temperatura de 60°C și se adaugă 11,5 g iodură de pentafluoretil. Se amestecă la temperatura de 160°C sub presiune de 3,5 bar 16 h, se răcește în gheață până la temperatura camerei. Amestecul se toarnă peste gheață și se extrage cu esterul etilic al acidului acetic. Se spală cu apă, se usucă, solventul se evaporă la presiune scăzută. După cromatografie pe dioxid de siliciu (eluant: pentan cu 2...3% diclorometan), se obțin 1,5 g de 2-metil-nitro-1-pentafluoretilbenzen, care se tratează cu hidrogen în prezența paladiului și se obține compusul-titlu.

Analizele spectrale, rezultatele microanalizei, randamentele și punctele de topire se expun mai jos în Tabelele 1 și 2.

Au fost preparate pastile, care corespund următoarei formule:

- compus din exemplul 1 20 mg
- excipient în cantitate suficientă pentru o pastilă 150 mg
- (tipul excipientului: lactoză, amidon, talc, stearat de magneziu).

Au fost preparate pastile, care corespund următoarei formule:

- compus din exemplul 2 20 mg
- excipient în cantitate suficientă pentru o pastilă 150 mg
- (tipul excipientului: lactoză, amidon, talc, stearat de magneziu).

Activitatea farmacologică

Metodele experiențelor biochimice.

Prima experiență:

Edemul lăbuței șobolanului (PO-R), indus de caragenin.

Peste 1 h după administrarea perorală a compusului din experiență sau a vehiculului de control, grupei de șobolani (n=6...12, masculi CFHB, cu greutatea 160...180 g) i se injectează 1 mg de caragenin, dizolvat în 0,2 ml de soluție de sare în pernuța degetului lăbuței posterioare drepte. În lăbuțele opuse se introduc injecții de control de soluție de sare. Reacțiile edemelor lăbuțelor se măsoară peste 3 h.

Experiența a doua:

Edem la alerggia întârziată a lăbuței șoarecelui (DTH-M).

Grupuri de șoareci (n=8...10), masculi CD-1 cu greutatea 25-30 g sunt sensibilizați prin injecția subcutanată a 1 mg de albumină metilată a serului de taur (AMST) în 0,2 ml de soluție de sare /emulsie de adjuvant complet Freund (ACF). Grupurile de control negativ primesc injecții de soluție de sare/emulsie (ATF). Reacțiile edemului DHT lăbuței se măsoară peste 24 h după administrarea în pernuța degetului lăbuței drepte posterioare a 0,1 mg AMST în 0,05 ml de soluție de sare în a 7-a zi după sensibilizare. În lăbuțele opuse se injectează soluție de sare pentru control. Compușii testați sau vehiculele de control se introduc peroral o dată pe zi în ziua a 4-a, a 5-ea și a 6-ea, de două ori pe zi în ziua a 7-ea, cu 1 h până la și cu 6 h după introducerea AMST.

Experiența a treia:

Edeme la alergii întârziate ale lăbuței șobolanului (DHT-R).

Grupuri de șobolani (n = 8...12, masculi CFHB, cu greutatea 160...180 g) sunt sensibilizate cu injecții subcutanate la rădăcina cozii de 0,1 ml de ACF. Grupuri de control negativ primesc injecție de adjuvant parțial Freund. Reacțiile DHT ale edemului lăbuței se măsoară peste 24 h după introducerea în pernuța degetului lăbuței drepte posterioare a 0,4 mg de antigen Mycobacterium tuberculosis în volum de 0,2 ml de soluție de sare în ziua a 7-ea după sensibilizare. În lăbuțele opuse se introduc injecții de control cu soluție de sare.

Compușii testați se administrează peroral o dată pe zi în ziua a 4-a, a 5-ea și a 6-ea, de două ori pe zi în ziua a 7-ea, cu 1 h până la și cu 6 h după provocarea antigenică.

Rezultatele acestor experiențe se expun în Tabelul 2.

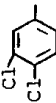

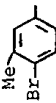

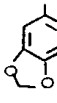



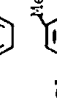

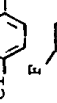

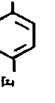

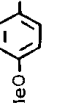



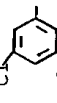

Dozele se dau în unități de mg/kg P.O.

TABELUL 1 (continuare)

Exemplu	SPECTRUL RMN	Formula, MM	C% Calculat	H% Determinat	N%	X%
1	CDCl <sub>3</sub> - 15,64(1H,s); 7,77(1H,s); 7,64(4H,s); 2,16(1H,m); 1,37(2H,m); 1,18(2H,m)	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> F <sub>3</sub> 282,26	56,76 56,81	3,74 3,79	9,46 9,45	19,25 19,25
2	CDCl <sub>3</sub> - 1570(1H,s); 7,65(1H,s); 7,63(1H,s); 7,25(3H,m); 2,16(1H,m); 1,34(2H,m); 1,18(2H,m)	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl 262,69	59,44 59,41	4,22 4,28	10,66 10,65	13,49 13,52
3	CDCl <sub>3</sub> - 15,61(1H,s); 7,76(1H,s); 7,64(4H,s); 3,66(1H,m); 2,24(6H,m)	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> F <sub>3</sub> 310,28	58,07 58,03	4,22 4,28	9,02 9,02	18,37 18,43
4	CDCl <sub>3</sub> - 15,51(1H,s); 7,72(1H,s); 7,64(4H,s); 3,22(1H,m); 1,85(8H,m)	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> F 324,31	59,26 59,17	4,66 4,69	8,64 8,63	17,58 17,63
5	CDCl <sub>3</sub> - 15,83(1H,s); 7,61(1H,s); 7,42(2H,m); 7,06(2H,m); 2,15(1H,m); 1,32(2H,m); 1,16(2H,m)	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> F 246,24	63,41 -	4,50 -	11,38 -	13,00 -
6	CDCl <sub>3</sub> - 15,77(1H,s); 7,63(1H,s); 7,44(2H,d); 7,33(2H,d); 2,14(1H,m); 1,31(2H,m); 1,16(2H,m)	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl 262,69	59,44 59,35	4,22 4,30	10,66 10,67	13,49 13,51
7	CDCl <sub>3</sub> - 15,76(1H,s); 7,62(1H,s); 7,48(2H,d); 7,38(2H,d); 2,14(1H,m); 1,32(2H,m); 1,25(2H,m)	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Br 307,15	50,84 -	3,61 -	9,12 -	26,02 -
8	CDCl <sub>3</sub> - 15,71(1H,s); 7,67(2H,m); 7,53(1H,s); 7,26(2H,m); 2,14(1H,m); 1,34(2H,m); 1,16(2H,m)	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> I 354,14	44,09 -	3,13 -	7,91 -	35,83 -
9	CDCl <sub>3</sub> - 15,76(1H,s); 7,73(1H,s); 7,53(2H,d); 7,22(2H,d); 2,15(1H,m); 1,31(2H,m); 1,18(2H,m)	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> F <sub>3</sub> 312,26	53,85 -	3,55 -	8,97 -	18,25 -
10	DMSO - 12,27(1H,s); 8,19(2H,d); 7,79(2H,d); 2,20(1H,m); 0,89(4H,m)	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 273,25	57,14 -	4,07 -	15,38 -	-

\* - Masa Moleculară

TABELUL 1 (continuare)

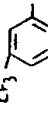

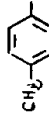

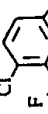

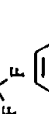

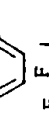



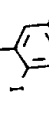

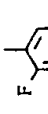

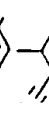

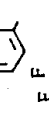

Exemplu	Ar	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	Random	P.t., °C	SPECTRUL IR, cm <sup>-1</sup>
11		H		60%	196	3305(NH), 2205(CN), 1630, 1602, 1570, 1525, 1480, 1450, 1405, 1342, 1302, 1270, 1250, 1225
12		H		88%	158	3280(NH), 2180(CN), 1600, 1580, 1510, 1470, 1435, 1395, 1330, 1290, 1270, 1245, 1220
13		H		32%	152	3305(NH), 3075, 2885, 2195(CN), 1630, 1580, 1540, 1480, 1425, 1280, 1255, 1235, 1200
14		CH <sub>3</sub>		45%	135-7	2180(CN), 1591, 1581, 1562, 1550, 1467, 1425, 1389, 1071, 1042, 1017, 877
15		H		45%	167	3290(NH), 3020, 2205(CN), 1890, 1400, 1350, 1295, 1185, 1120, 1080, 1060, 1025, 985, 940, 885, 850, 805, 770, 750
16		H		50%	177	3301(NH), 2210(CN), 1602, 1545, 1510, 1440, 1345, 1278, 1240, 1208, 1150, 1110, 1080, 1065, 1025, 965, 890, 805, 775, 665
17		H				
18		H		53%	236, 5	3350(NH), 2180(CN), 1890(CN)
19		H		72%	159, 5	
20		H				

TABELUL 1 (continuare)

Exemplu	SPECTRUL RMN	Formula. MM	C% Calculat	H% Determinat	N%	X%
11	DMSO - 11,536(1H,s); 8,04(1H,m); 7,52(1H,m); 7,45(1H,m); 2,19(1H,m); 0,95(4H,m)	$C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_2$ 297,14	52,55 52,37	3,39 3,45	9,43 9,37	23,86 -
12	DMSO - 10,97(1H,s); 7,54(2H,m); 7,39(1H,m); 2,34(3H,s); 2,19(1H,m); 1,03(4H,m)	$C_{14}H_{13}N_2O_2Br$ 321,164	52,35 52,37	4,08 4,10	8,72 8,65	24,88 24,10
13	CDCl3 - 15,89 (1H,s); 7,44(1H,s); 7,10(1H,m); 6,78(2H,m); 5,99(2H,s); 2,10(1H,m); 1,26(4H,m)	$C_{14}H_{12}N_2O_4$ 272,266	61,76 61,65	4,44 4,47	10,29 10,18	- -
14	CDCl3 - 17,09(1H,s); 7,44(2H,d); 7,23(2H,d); 3,34(3H,s); 2,13(1H,m); 1,24(2H,m); 1,03(2H,m)	$C_{14}H_{13}N_2O_2Cl$ 276,72	60,77 -	4,73 -	10,12 -	12,82 -
15	DMS 10,807(1H,s); 7,72(1H,m); 7,35(1H,m); 7,2 H,m); 2,22(3H,s); 2,19(1H,m); 1,02(4H,m)	$C_{14}H_{13}N_2O_2Cl$ 276,72	60,76 60,69	4,74 4,77	10,13 10,10	12,81 12,82
16	DMS 11,20(1H,s); 7,80(1H,m); 7,37(2H,m); 2,1 H,m); 1,01(4H,m)	$C_{13}H_{10}N_2O_2F_2$ 264,23	59,09 -	3,81 -	10,60 -	14,38 -
17						
18	DMS - 11,89(1H,s); 7,74(4H,m); 2,2 (1H,m); 0,9 H,m)	$C_{14}H_{11}N_3O_2$ 253,932	66,21 -	4,37 -	16,55 -	- -
19	DMS - 11,89(1H,s); 7,66(2H,s); 7,18(1H,s); 2,1 H,m); 0,88(4H,m)	$C_{13}H_{10}N_2Cl_2$ 297,132	52,55 -	3,39 -	9,43 -	23,86 -
20		$C_{14}H_{14}N_2O_2$ 242,2	69,4 -	5,825 -	11,57 -	13,21 -



TABELUL 1 (continuare)

Exemplu	Ar	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	P.t., °C	SPECTRUL IR, cm <sup>-1</sup>
21		H		-	3710(NH), 2035(CN), 1545, 1520, 1495, 1460, 1400, 1310, 1260, 1240, 1170, 1130, 1060, 1025
22		H		-	
23		H		207	3280(NH), 2220(CN), 1620, 1520, 1470, 1400, 1340, 1305, 1260, 1220, 1080, 1020, 975, 910, 890, 820, 755, 685, 655, 620
24		H		117	3290(NH), 2220(CN), 1600, 1450, 1415, 1350, 1320, 1265, 1245, 1195, 1180, 1090, 1065, 1030, 990, 920, 895, 805, 770, 755, 695
25		H		186-8	3395(NH), 2204(CN), 1630, 1600, 1580, 1545, 1409, 1346, 1310, 1156, 1110, 1097, 1037, 1027, 888, 877, 831
26		H		163-5	3284(NH), 2000(CN), 1623, 1599, 1565, 1525, 1469, 1400, 1371, 1338, 1301, 1250, 1238, 882
27		H		140-2	3280(NH), 2002(CN), 1620, 1573, 1560, 1540, 1491, 1341, 1204, 886
28		H		300	3280(NH), 2195s(CN), 2145w(CN), 1630, 1588, 1551, 1500, 1410, 1332, 1309, 1254, 1230, 877, 821
29		H		-	3380(NH), 2002(CN), 1621, 1602, 1578, 1551, 1540, 1502, 1477, 1350, 1280, 1220, 1150, 1071, 889
30		H		223-6	3300, 3120, 2930, 2220, 1630, 1570, 1550, 1500, 1450, 1420, 1380, 1350, 1290, 1270, 1240, 1090, 1070, 1040

TABELUL 1 (continuare)

Exemplul	SPECTRUL RMN	Formula, MM	C% Calculat Determinat	H% N% X%
21	DMSO - 11,57(1H,s); 8,12(1H,s); 7,68(1H,m); 7,36(1H,m); 2,20(1H,m); 0,91(4H,m)	$C_{14}H_{11}N_2O_2F_3$ 296,24	56,76 -	3,74 9,46 19,25 -
22		$C_{14}H_{14}N_2O_2$ 242,26	69,4 -	5,82 11,86 -
23	DMSO - 11,49(1H,s); 8,23(1H,m); 7,81(1H,m); 7,67(1H,m); 2,22(1H,m); 1,07(4H,m)	$C_{14}H_{10}ClF_3N_2O_2$ 330,70	50,85 50,71 Calculat F% 17,23	3,05 8,47 10,72 10,73
24	DMSO - 10,68(1H,s); 7,53(2H,m); 7,36(2H,m); 7,17(1H,m); 2,20(1H,m); 1,09(4H,m)	$C_{13}H_{12}N_2O_2$ 228,25	68,41 68,40	5,30 12,27 12,32 -
25	CDCl3 - 15,63(1H,s); 7,59(2H,d); 7,43(2H,d); 2,49(3H,s); 2,15(1H,m); 1,35(2H,m); 1,19(2H,m)	$C_{13}H_{13}F_3N_2O_2$ 310,28	58,07 58,00	4,22 9,03 18,37 18,27
26	CDCl3 - 15,73(1H,s); 7,77(1H,d); 7,45(1H,s); 7,37(1H,d); 7,06(1H,dd); 2,43(3H,s); 2,14(1H,m); 1,34(2H,m); 1,17(2H,m)	$C_{14}H_{13}IN_2O_2$ 368,18	45,67 -	3,56 7,61 34,47 -
27	CDCl3 - 15,85(1H,s); 7,49(1H,s); 7,24(2H,m); 7,00(1H,t); 2,28(3H,s); 1,33(2H,m); 1,16(2H,m)	$C_{14}H_{13}FN_2O_2$ 260,27	64,61 -	5,03 10,76 7,30 -
28	DMSO - 12,01(1H,s); 7,63(3H,m); 2,45(3H,s); 2,21(1H,m); 0,88(4H,m)	$C_{15}H_{13}N_3O_2$ 267,29	67,41 -	4,90 15,72 -
29	CDCl3 - 15,87(1H,s); 7,52(2H,m); 7,42(2H,m); 7,95(2H,m); 4,34(2H,q); 2,15(1H,m); 1,33(2H,m); 1,16(2H,m)	$C_{15}H_{13}F_3N_2O_3$ 326,28	55,22 -	4,02 8,59 17,47 -
30	DMSO - 11,65(1H,s); 8,02(1H,d); 7,65(2H,m); 2,53(3H,s); 2,17(1H,m); 0,95(4H,m)	$C_{14}H_{13}N_3O_4$ 287,28	58,53 -	4,56 14,53 -

TABELUL 1 (continuare)

Exemplu	Ar	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	P.t., °C	SPECTRUL IR, cm <sup>-1</sup>
31		H		141-3	3260, 2970, 2210, 1910, 1590, 1410, 1350, 1300, 1270, 1195, 1120, 1095, 1070, 1020, 995, 950, 905, 870, 840, 825, 805, 770, 730, 675
32		H		102-4	
33		H		175-6	3280(NH), 2212(CN), 1621, 1597, 1570, 1527, 1490, 1346, 1310, 1130(s), 1110, 1090, 892, 829
34		H		188-9	3360(m), 3322(m), 2200(m), 1710(s), 1576(s), 1524(s), 1429(m), 1409(s), 1348(m), 1318(m), 1275(s), 1241(m), 1189(m), 1107(m), 1081(m), 985(m), 894(m), 763(m)
35		H		158-60	3300, 2920, 2840, 2200, 1660, 1580, 1510, 1450, 1345, 1305, 1260, 1240, 1175, 1065, 1035, 980, 915, 890, 870, 835, 820, 805, 760
36		H		162-4	3290, 2905, 2820, 2210, 1575, 1550, 1505, 1460, 1435, 1410, 1395, 1355, 1290, 1270, 1250, 1225, 1160, 1130, 1080, 1020, 890, 840, 805, 760, 710, 690, 680
37		H		122-4	3290, 2200, 1565, 1520, 1490, 1440, 1405, 1380, 1340, 1305, 1250, 1230, 1180, 1080, 1040, 995, 885, 865, 810, 680
38		H		141-2	3280, 2205, 1570, 1525, 1485, 1395, 1360, 1305, 1280, 1235, 1080, 1060, 970, 890, 815, 760, 665
39		H		179-81	3290(s), 2210(s), 1610(m), 1570(s), 1525(s), 1410(s), 1330(s), 1240(s), 880(m)
40		CH3		108, 5-110	2220, 1560, 1460, 1380, 1320, 1170, 1130, 1050

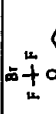

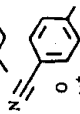

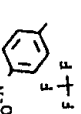







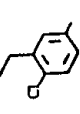

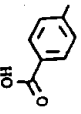

TABELUL 1 (continuare)

Exemplul	SPECTRUL RMN	Formula, MM	C% Calculat Determinat	H% N%	X%
31	DMSO - 10,65(1H,s); 7,37(2H,m); 7,26(1H,m); 6,97(1H,m); 2,32(3H,s); 2,19(1H,m); 1,08(4H,m)	$C_{17}H_{20}N_2O_2$ 284,36	71,81 -	7,09 -	9,85 -
32		$C_{14}H_{14}N_2O_2$ 242,28	69,41 -	5,82 -	11,56 -
33	CDCl <sub>3</sub> - 15,62(1H,s); 7,66(2H,d); 7,58(2H,d); 2,16(1H,m); 1,35(2H,m); 1,19(2H,m); 192,51; 167,94; 138,71; 137,41; 129,39(q,J=309Hz); 121,41; 120,40; 15,91; 11,19	$C_{14}H_{11}F_3N_2O_2S$ 328,32	51,22 -	3,38 -	8,53 -
34	CDCl <sub>3</sub> - 1,14-1,25(2H,m); 1,31-1,41(2H,m); 2,10-2,20(1H,m); 3,92(3H,s); 7,59(2H,d,J=8,6 Hz); 7,66(1H,s); 8,05(2H,d,J=8,4); 15,63(1H,s)	$C_{15}H_{14}N_2O_4$ 286,29	62,93 -	4,93 -	9,78 -
35	DMSO - 11,86(1H,s); 7,92(2H,m); 7,69(2H,m); 2,52(3H,m); 2,17(1H,m); 0,88(4H,m)	$C_{14}H_{14}N_2O_3$ 270,29	66,66 -	5,22 -	10,36 -
36	DMSO - 10,44(1H,s); 7,22(1H,m); 7,11(1H,m); 6,95(1H,m); 3,76(6H,s); 2,19(1H,m); 1,07(4H,m)	$C_{15}H_{16}N_2O_4$ 288,31	62,49 -	5,59 -	9,72 -
37	DMSO - 11,21(1H,s); 7,81(1H,s); 7,28(2H,s); 2,30(3H,s); 2,19(1H,m); 0,98(1H,m)	$C_{14}H_{13}ClN_2O_2$ 276,72	60,77 -	4,74 -	10,12 -
38	DMSO - 10,66(1H,s); 7,52(2H,m); 7,27(2H,m); 2,52(3H,s); 2,20(1H,m); 1,06(4H,m)	$C_{14}H_{14}N_2O_2S$ 274,34	61,29 -	5,14 -	10,21 -

TABELUL 1 (continuare)

Exemplul	SPECTRUL RMN	Formula, MM	C% Calculat Determinat	H% N%	N%	X%
39	DMSO - 11,82 (1H,s-NH); 8,00 (1H,d,J=9Hz,H-5); 7,71 (1H,dd,J=9Hz,J=2Hz,H-6); 7,63 (1H,d,J=2Hz, H-2); 2,91 (2H,q,J=7,4Hz,etíl - CH <sub>2</sub> ); 2,28-2,16 (1H,m,ciclopropil 1-H); 1,24 (3H,t,J=7,4Hz, -CH <sub>3</sub> ); 0,97-0,87 (4H,m,ciclopropil)	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 301,30	59,80 -	5,02 -	13,95 -	- -
40	CDCl <sub>3</sub> - 16,99 (1H,s); 7,69 (1H,d); 7,23 (2H,d); 3,37 (3H,s); 2,53 (3H,s); 2,14 (1H,m); 1,15 (4H,m)	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 324,31	59,26 -	4,66 -	8,64 -	17,57 -

TABELUL I (continuare)

Exemplu	Ar	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	P.t., °C	SPECTRUL IR, cm <sup>-1</sup>
41		H		165-7	3280(NH), 2198(CN), 1620, 1600, 1575, 1552, 1540, 1481, 1400, 1253, 1200, 1185, 1131, 990, 886
42		CH <sub>3</sub>		141-3	2260, 2230, 1570, 1520, 1470, 1390, 1210, 1110, 1080, 1050, 1030
43		CH <sub>3</sub>		141,5-142,5	2220, 1670, 1530, 1510, 1480, 1450, 1200, 1100, 1040, 1020
44		H		148-50	3285(NH), 2006(CN), 1627, 1580, 1560, 1543, 1421, 1280, 1260, 1242, 1200, 1141, 889
45		H		135-7	3275(NH), 2204(CN), 1610, 1590, 1560, 1525, 1410, 1340, 1307, 1285, 1254, 1185, 1132, 1112, 1066, 962, 881
46		CH <sub>3</sub>		138-9	2220, 1570, 1490, 1400, 1240, 1210, 1110, 1050
47		H		169-70	3340, 2240, 1635, 1540, 1495, 1320, 900
48		H			

TABELUL 1 (continuare)

Exemplul	SPECTRUL RMN	Formula. MM	C% Calculat Determinat	H% Calculat	N% Calculat	X%
41	CDCl <sub>3</sub> - 15,72(1H,s); 7,54(1H,s); 7,33(3H,m); 2,32(3H,s); 2,15(1H,m); 1,33(2H,m); 1,17(2H,m)	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> BrF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 387,19	46,53 -	3,38 -	7,24 -	20,64 -
42	CDCl <sub>3</sub> - 16,75(1H,s); 7,76(2H,d); 7,37(2H,d); 3,39(3H,s); 2,10(1H,m); 1,18(4H,m)	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 267,29	57,41 -	4,90 -	15,72 -	- -
43	CDCl <sub>3</sub> - 16,69(1H,s); 8,33(2H,d); 7,45(2H,d); 3,42(3H,s); 2,10(1H,pentet); 1,18(4H,m)	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 287,28	58,53 -	4,56 -	14,63 -	- -
44	CDCl <sub>3</sub> - 15,70(1H,s); 7,48(1H,s); 7,33(4H,m); 2,32(3H,s); 2,12(3H,s); 1,31(2H,m); 1,17(2H,m)	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 326,28	55,22 -	4,02 -	8,59 -	17,47 -
45	CDCl <sub>3</sub> - 15,62(1H,s); 7,62(1H,s); 7,46(3H,m); 2,49(3H,t,J=3Hz); 2,13(1H,m); 1,34(2H,m); 1,19(2H,m)	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 360,29	53,34 -	3,64 -	7,78 -	26,37 -
46	CDCl <sub>3</sub> - 17,16(1H,s); 7,60(1H,d); 7,13(1H,d); 6,96(1H,dd); 3,30(3H,s); 2,44(3H,s); 2,13(1H,pentet); 1,13(4H,m)	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 385,21	53,75 -	4,51 -	8,36 -	23,84 -
47	CDCl <sub>3</sub> - 15,82(1H,s,OH); 7,57(1H,s,-NH); 7,31-7,26(3H,m,aromatic); 2,75(2H,q,J=6Hz, etil -CH <sub>2</sub> ); 2,18-2,08(1H,m,ciclopropil 1-H); 1,36-1,10(4H,m,ciclopropil 1,24 (3H,t,J=7,6Hz,etil -CH <sub>3</sub> ))	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 290,75	61,97 -	5,20 -	9,63 -	12,19 -
48		C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 272,26	61,76 -	4,44 -	10,29 -	- -

TABELUL 2

Exemplul	Experiența 1		Experiența 2		Experiența 3	
	§	Doza	§	Doza	§	Doza
	Retenția		Retenția		Retenția	
1	17	(50)	85	(30)	53	(10)
2	63	(50)	55	(100)	25	(50)
3	43	(50)	4	(100)	-1	(50)
4	31	(50)	58	(100)	19	(50)
5	44	(50)	79	(30)	46	(10)
6	12	(50)	76	(30)	74	(3)
7	32	(50)	64	(30)	61	(3)
8	17	(50)	69	(30)	53	(3)
9	39	(50)	85	(30)	104	(3)
10	32	(50)	64	(30)	30	(10)
11	35	(50)	86	(100)	66	(50)
12	48	(50)	47	(30)	39	(10)
13	31	(50)	79	(100)	22	(10)



TABELUL 2 (continuare)

Exemplul	Experiența 1		Experiența 2		Experiența 3	
	%	Doza	%	Doza	%	Doza
	Retenția		Retenția		Retenția	
14	-26	(50)	74	(100)	49	(10)
15	34	(50)	54	(30)	67	(50)
16	46	(50)	87	(30)	68	(10)
18	26	(50)	73	(30)	47	(10)
19	24	(50)	37	(30)	64	(50)
20	31	(50)	41	(30)	42	(10)
25	38	(50)	81	(30)	59	(10)
26	-4	(50)	58	(100)	30	(10)
27	32	(50)	62	(30)	41	(10)
28	2	(50)	66	(30)	50	(10)
30	8	(50)	47	(10)	23	(30)
33	7	(50)	90	(3)	39	(30)