



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

№ SU № 1482522 A3

(51) 4 C 07 C 87/34, 103/38//A 61 K 31/135

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

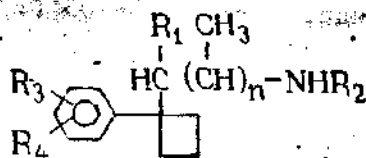
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ И ПАТЕНТУ

- (21) 3426748/23-04
(22) 05.04.82
(31) 8110709; 8110710
(32) 06.04.81
(33) GB
(46) 23.05.89. Бюл. № 19
(71) Дзе Бутс Компани Лимитед (GB)
(72) Джеймс Эдвард Джеффри, Антонин
Козлик и Эрик Чарльз Вилмшерст (GB)
(53) 547.233.07 (088.8)

(56) Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. Ч. 1, М.: Мир, 1973, с. 480, 486, 497.

Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitors. - Ed.-Gilman A.C. et al. Drugs Used in the Treatment of Disorders of Mood. VI Ed, 1980, p. 427.

- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 1-(1-ФЕНИЛЦИКЛОБУТИЛ)-АЛКИЛАМИНОВ ИЛИ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ
(57) Изобретение относится к амидам карбоновых кислот, в частности к получению замещенных 1-(1-фенилциклобутил)-алкиламинов общей формулы (I)



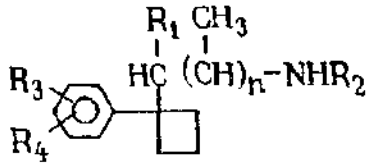
где, если $n = 0$, то R_1 - C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, циклогексилметил, 3-бутенил, фенил, фторфенил или метоксифенил и если $n = 1$, то R_1 - H, R_2 - H, метил или формил, R_3 и R_4 (независимо) - H или галоген, трифторметил, метил, изопропил, метоксигруппа или фенил, или совместно с соседними атомами углерода образуют второе бензольное кольцо, при необходимости замещенное Cl или заместителями, образующими другое бензольное кольцо, или их фармакологически приемлемых солей в случае, если R - H или метил, обладающих антидепрессантным действием. Получение целевых соединений ведут взаимодействием соответственно замещенного 1-(1-фенилциклобутил)алканона с формамидом и муравьиной кислотой при 160-185°C. При необходимости, полученный замещенный N-[1-(1-фенилциклобутил)-алкил]формамид обрабатывают водным раствором HCl для получения соединений формулы (I), где R_2 - H, или обрабатывают алюмиогидридом лития или бис-(2-метоксизтокси)алумиогидридом Na для получения соединений формулы (I), где R_2 - метил, с последующим выделением в свободном виде или в виде соли, в случае, если R_2 - H или метил.

6 табл.

№ SU № 1482522 A3

РПО-К

Изобретение относится к способу получения новых замещенных 1-(1-фенилциклобутил)-алкиламинов общей формулы



где, если $n = 0$, то R_1 - C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, циклогексилметил, 3-бутенил, фенил, фторфенил или метоксифенил,

и если $n = 1$, то R_1 - водород, R_2 - водород, метил или формил, R_3 и R_4 (независимо) - водород или галоген, трифторметил, метил, изопропил, метоксигруппа или фенил, или совместно с соседними атомами углерода образуют второе бензольное кольцо, при необходимости замещенное хлором или заместителями, образующими другое бензольное кольцо,

или их солей в случае, если R_1 - водород или метил, обладающих антидепрессантным действием.

Цель изобретения - выявление новых соединений в ряду замещенных фенилциклоалкиламинов, обладающих выраженными антидепрессантными свойствами и не оказывающих побочного действия.

Пример 1. 1-[1-(3,4-Дихлорфенил)-циклобутил]этиламина гидрохлорид.

Раствор 3,4-дихлорбензилцианида (25 г) и 1,3-дибромпропана (15 мл) в безводном диметилсульфоксиде (150 мл) добавляют по каплям в атмосфере азота к перемешиваемой смеси гидрида натрия (7,5 г), диспергированного в минеральном масле (7,5 г) и диметилсульфоксиде (200 мл) при 30-35°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляют по каплям пропан-2-ол (8 мл), а затем воду (110 мл). Смесь отфильтровывают через диатомовую землю (целит), и твердый остаток промывают эфиром. Эфирный слой отделяют, промывают водой, высушивают и выпаривают. Получают 21,7 г 1-(3,4-дихлорфенил)-1-

циклобутанкарбонитрила, т.кип. 108-120°C при 0,15 мм рт.ст., который выделяют перегонкой.

1-(3,4-Дихлорфенил)-1-циклобутанкарбонитрил (21,7 г) растворяют в безводном эфире (50 мл) и раствор добавляют в атмосфере азота к продукту реакции газообразного бромистого метила с магниевыми стружками (3,9 г) в безводном эфире (150 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляют колотый лед, а затем концентрированную соляную кислоту (100 мл) и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Эфирный слой отделяют, промывают водой и водным бикарбонатом натрия, высушивают и выпаривают. Перегонкой выделяют 16,5 г 1-ацетил-1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутана, т.кип. 108-110°C при 0,2 мм рт.ст.

1-Ацетил-1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутан (9,1 г), формамид (6,5 мл) и 98%-ную муравьиную кислоту (3 мл) нагревают при 180°C в течение 16 ч для получения N-формил-1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]этиламина. Добавляют концентрированную соляную кислоту (20 мл) и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем раствор охлаждают, промывают эфиром и добавляют раствор гидроксида натрия. Продукт экстрагируют эфиром, и эфирный экстракт промывают водой, высушивают и выпаривают. Перегонкой выделяют 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]этиламин, т.кип. 112-118°C при 0,2 мм рт.ст. Амин растворяют в пропан-2-оле и концентрированной соляной кислоте и раствор упаривают досуха. Получают 2,7 г 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]этиламина гидрохлорида, т.пл. 185-195°C.

Пример 2. 1-[1-(3,4-Дихлорфенил)-циклобутил]этиламина гидрохлорид.

В условиях примера 1 получают N-формил-1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]этиламин, т.кип. 124-125°C.

Промежуточный продукт выделяют фильтрованием после охлаждения реакционной смеси. Затем формамид гидролизуют концентрированной соляной кислотой в метаноле. Получают гидрохлорид 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]этиламина.

Примеры 3-6. Аналогично примеру 2 получают другие соединения, которые приведены в табл. 1.

Пример 7. N-Формил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]бутиламин.

1-(4-Хлорфенил)-1-циклобутанкарбонитрил (15 г), полученный аналогично 1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутанкарбонитрилу в примере 1, в безводном эфире (50 мл) добавляют к продукту реакции магниевых стружек (3,18 г) и бромистого пропила (15,99 г) в безводном эфире (50 мл). Эфир заменяют тетрагидрофураном и смесь нагревают при перемешивании с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь охлаждают и добавляют лед, а затем концентрированную соляную кислоту (52 мл). Полученную смесь перемешивают с обратным холодильником в течение 10 ч и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт упаривают, остаток перегоняют и получают 1-бутирил-1-(4-хлорфенил)-циклобутан, т. кип. 106-108°/0,3 мм рт. ст.

Смесь кетона, полученного, как описано выше, (21 г) и 98% муравьиной кислоты (6 мл) добавляют в течение 1 ч 30 мин к формамиду (15 мл) при 160°C. После окончания добавления температуру повышают до 180-185°C и поддерживают в этих пределах в течение 5 ч. Смесь охлаждают и экстрагируют хлороформом. Получают вязкую смолу, которая при нагревании с петролевым эфиром (т. кип. 60-80°C) дает бесцветное твердое вещество, которое перекристаллизовывают из петролевого эфира (т. кип. 60-80°C). Получают 0,47 г N-формил-1-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]бутиламина, т. пл. 97,5-98,5°C.

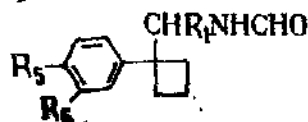
Пример 8. N-Формил-1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]бутиламин.

Раствор 1-(3,4-дихлорфенил)-1-циклобутанкарбонитрила, полученного по примеру 1 (35,2 г), в эфире (100 мл) добавляют к раствору бромистого пропилмагния, полученного реакцией бромистого пропила (32 г) со стружками магния (6,36 г) в эфире (100 мл). Эфир заменяют безводным толуолом и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. Добавляют воду (200 мл), а затем концентрированную соляную кислоту (120 мл) и смесь нагревают с обратным холодильником в

течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагируют эфиром и после промывки, высушивания и упаривания экстракта остаток перегоняют и получают 37,1 г 1-бутирил-1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутана, т. кип. 120-128°C при 0,25 мм рт. ст.

Полученный кетон (37,0 г) и 98%-ную муравьиную кислоту (9 мл) добавляют к формамиду (23,5 мл) при 170°C, и температуру поддерживают при 175-180°C в течение 5 ч. Добавляют дополнительную порцию муравьиной кислоты (4,5 мл) и смесь поддерживают при 175-180°C еще в течение 15 ч. Смесь экстрагируют эфиром, экстракт после упаривания дает вязкое масло, которое кристаллизуется в петролеинном эфире (т. кип. 60-80°C). Получают 29,5 г N-формил-1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]бутиламина, имеющего т. пл. 103-105°C.

Примеры 9-12. Аналогично получают другие соединения (табл. 2) общей формулы



Пример 13. N-Метил-1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]бутиламина гидрохлорид.

Продукт примера 7 (4,0 г) в безводном тетрагидрофуране (25 мл) быстро добавляют к перемешанной смеси алюмогидрида лития (1,4 г) в безводном тетрагидрофуране (25 мл) в атмосфере азота. Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 5 ч, а затем охлаждают. Добавляют воду (15 мл), а затем 10%-ный раствор гидроокиси натрия (3 мл). Смесь фильтруют через диатомовую землю. Продукт экстрагируют эфиром, затем экстрагируют 5 н. соляной кислотой, водный слой подщелачивают и экстрагируют эфиром. После упаривания эфирного экстракта получают масло, которое растворяют в пропан-2-оле (5 мл) и добавляют концентрированную соляную кислоту до pH 2. Упаривание полученного раствора дает белое твердое вещество, которое отфильтровывают, промывают ацетоном и высушивают. Продукт представляет собой гидрохлорид N-метил-1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]бутиламина и имеет т. пл. 234-235°C.

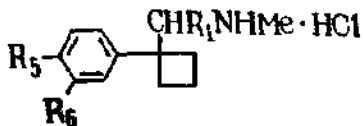
Примеры 14, 15. Аналогично примеру 13 получают другие соединения (табл. 3) общей формулы



Пример 16. N-Метил-1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]бутиламина гидрохлорид.

Продукт примера 7 (10 г) в эфирном растворе (50 мл) добавляют к 70%-ному раствору бис-(2-метоксизтокси)алюмогидрида натрия в толуоле (40 мл) при 25-30°C. Смесь перемешивают при этой температуре в течение 4 ч. По каплям при охлаждении добавляют воду (25 мл) и смесь фильтруют через диатомовую землю. Добавляют водную гидроокись натрия и получают эфирный экстракт. Эфирный экстракт промывают водой и продукт экстрагируют 5 н. соляной кислотой. На поверхности раздела появляется белое твердое вещество (т. пл. 232-235°C), которое отфильтровывают. Основание добавляют к водной фазе и осуществляют последующую эфирную экстракцию. Упаривание эфирного экстракта дает масло, которое растворяют в пропан-2-оле (5 мл) и к смеси добавляют концентрированную соляную кислоту до pH 2. После упаривания досуха остается белое твердое вещество (т. пл. 233-236°C). Его перекристаллизовывают из пропан-2-ола. Получают 25 г гидрохлорида N-метил-1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]бутиламина, т. пл. 236-237°C.

Аналогично примеру 16 получают другие соединения (табл. 4), в случае, если исходный формамид был нерастворим в эфире, к перемешиваемой суспензии формамида добавляют раствор восстановителя формулы



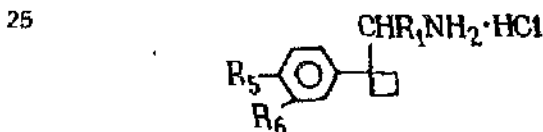
Пример 31. Гидрохлорид 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил].

Продукт примера 8 (4 г), диметиловый эфир диэтиленгликоля (25 мл), воду (10 мл) и концентрированную соляную кислоту (10 мл) смешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 9 ч. Раствор промывают эфиром и перед проведением эфирной экстракции добавляют водный NaOH. Эфир-

ный экстракт промывают рассолом и водой и при выпаривании получают масло.

Масло (3,19 г) растворяют в смеси пропан-2-ола (4 мл) и эфира (20 мл) и добавляют концентрированную соляную кислоту (1,5 мл). Растворитель упаривают под вакуумом. Повторное растворение в метаноле и упаривание под вакуумом дает смолу, которая затвердевает при нагревании под вакуумом. Продукт перекристаллизовывают из петролейного эфира (т. кип. 100-120°C). После кристаллизации он имеет точку плавления 201-203°C. Получают 2,75 г гидрохлорида 1-[1-(3,4-дихлорфенил)-циклобутил]бутиламина.

Примеры 32-58. Аналогично описанному выше, получают другие соединения (по мере увеличения размера группы R, гидрохлориды целевых соединений становятся менее растворимыми в водной фазе и более растворимыми в органической фазе) формулы



приведенные в табл. 5.

Аналогично описанному выше получают 2,5 г 1-[1-(4-хлор-2-фторфенил)-циклобутил]бутиламина (56), т. кип. 99°C/0,05 мм рт. ст., гидрохлорид 1-[1-(2-фторфенил)-циклобутил]бутиламина (57), т. пл. 175-177°C и гидрохлорид 1-[1-(4-хлор-2-метил-циклобутил)бутиламина (58), т. пл. 188-190°C.

Пример 59. 2-[1-(4-Хлорфенил)-циклобутил]-1-метилэтиламина гидрохлорид.

1-[1-(4-Хлорфенил)-циклобутил]пропан-2-он (25 г) и 98%-ную муравьиную кислоту (10 мл) добавляют к формамиду (22 мл) при 160°C. Температуру повышают до 175°C и смесь выдерживают при этой температуре в течение 16 ч. Смесь охлаждают, экстрагируют и ди-хлорметаном. Экстракт промывают водой и упаривают. Получают смолу, которую перекристаллизовывают из петролейного эфира (т. кип. 40-60°C). Получают N-формил-2-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-1-метилэтиламин, т. пл. 71-73°C.

N-Формил-2-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-1-метилэтиламин (11,06 г), полученный, как описано выше, нагревают

с обратным холодильником в течение 6 ч со смесью концентрированной соляной кислоты (34 мл), воды (34 мл) и диметилового эфира диэтиленгликоля (40 мл). Смесью охлаждают, промывают эфиром и подщелачивают раствором гидроксида натрия. Полученный раствор экстрагируют эфиром, экстракт промывают водой, высушивают, упаривают и перегоняют. Получают 2-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-1-метилэтиламин, т. кип. 119-121°C при 0,8 мм рт. ст.). Амин (2,65 г) растворяют в пропан-2-оле (15 мл) и добавляют концентрированную соляную кислоту до pH 2. Добавляют эфир (110 мл) и отфильтровывают кристаллы гидрохлорида 2-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-1-метилэтиламина, т. кип. 184-185°C.

Пр и м е р 60. N-Метил-2-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-1-метилэтиламина гидрохлорид.

70%-ный раствор бис-(2-метоксиэтоксид)алюмогидрида натрия в толуоле (35 мл) добавляют по каплям к раствору N-формил-2-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-1-метилэтиламина, полученного по примеру 31 (5 г), в безводном эфире (110 мл) при охлаждении, чтобы поддерживать температуру ниже 10°C. Температуру поднимают примерно до 25°C, а затем смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в смесь колотого льда и концентрированной соляной кислоты. Полученную смесь промывают эфиром, подщелачивают водным раствором гидрата окиси натрия и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают рассолом, высушивают и упаривают. Получают жидкость, которую растворяют в петролейном эфире (т. кип. 40-60°C). Через раствор барботируют газообразный хлористый водород, чтобы осадить твердое вещество, которое перекристаллизовывают из пропан-2-ола. Получают гидрохлорид N-метил-2-[1-(4-хлорфенил)-циклобутил]-1-метилэтиламина, т. пл. 192-194°C.

Антидепрессантную активность предлагаемых соединений определяют по способности соединений обращать гипотермический эффект резерпина (известным способом). Самцов мышей штамма Чарльз Ривер весом 18-30 г разделяют на группы (по пять мышей) и им дают досье корм и воду. Через 5 ч измеря-

ют орально температуру тела каждой мыши и затем вводят внутривенно резерпин (5 мг/кг) в растворе в деионизованной воде, содержащей аскорбиновую кислоту (50 мг/кг). Количество введенной жидкости составляет 10 мл/кг живого веса. Через 9 ч после начала опыта кормление прекращают, но воду продолжают давать досье. Через 24 ч после начала опыта измеряют температуру у мышей и исследуемое соединение, суспендированное в 0,25%-ном растворе гидрооксидэтилцеллюлозы в деионизованной воде при объеме дозы 10 мл/кг живого веса. Через 3 ч у мышей снова измеряют температуру. Затем рассчитывают процент восстановления вызванного резерпином снижения температуры тела по формуле: температура через 27 ч - температура через 24 ч * 100, температура через 5 ч - температура через 24 ч.

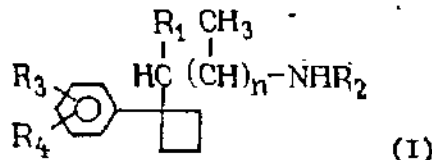
Для каждой группы из пяти мышей рассчитывают значение средней дозы, которая вызывает 50%-ное восстановление (ED₅₀).

Результаты экспериментов приведены в табл. 6.

Предлагаемые соединения являются малотоксичными. В указанных дозах они проявляют выраженное антидепрессантное действие, не вызывая ингибирования моноаминоксидазы, в отличие от наиболее близкого известного структурного аналога - 1-фенил-2-аминоциклопропана.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения замещенных 1-(1-фенилциклобутил)-алкиламинов общей формулы

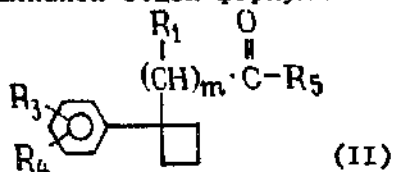


где, если $n = 0$, то R_1 - C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, циклогексилметил, 3-бутенил, фенил, фторфенил или метоксифенил

и если $n = 1$, то R_1 - водород, R_2 - водород, метил или формил, R_3 и R_4 - (независимо) водород или галоген, трифторметил, метил, изопропил, меток-

сигруппа или фенил, или совместно с соседними атомами углерода образуют второе бензольное кольцо, при необходимости замещенное хлором или заместителями, образующими другое бензольное кольцо,

или их фармакологически приемлемых солей в случае, если R_1 - водород или метил, отличающийся тем, что замещенный 1-(1-фенилциклобутил)-алканон общей формулы



где, если $m = 0$, то $R_5 = R_1$,
и если $m = 1$, то R_5 - метил и R_1 - водород, а R_3 и R_4 имеют указанные значения,

- 5 подвергают взаимодействию с формамидом и муравьиной кислотой при 160-185°C, после чего при необходимости полученный замещенный N-[1-(1-фенилциклобутил)алкил]формамид обрабатывают водным раствором соляной кислоты для получения соединений общей формулы (I), где R - водород, или обрабатывают алюмогидридом лития или бис(2-метоксиэтокс)алюмогидридом натрия для получения соединений общей формулы (I), где R_1 - метил, с последующим выделением в свободном виде или в виде соли, в случае, если R_1 - атом водорода или метил.

Т а б л и ц а 1



Пример	R_1	R_5	R_6	Температура (свобод. основ.), °C/мм рт.ст.	Температура хлористоводородной соли гидрохлорида, °C	Условия гидролиза	Количество, г		
							исходного кетона	свободного амина	HCl, соли
3	Метил	Cl	H	107/1,2		A	31,3	20,1	
4	n-Бутил	Cl	H		138-139	B	15,0		0,86
5	Метил	J	H		205-207	C	14,1	11	4,1
									(из 5 г амина)
6	Метил	Cl	CF ₃		216-217	D	2,85		1,2

Примечание. А - водная HCl в метаноле; В - 1-валерил-1-(4-хлорфенил)-циклобутан получают в тетрагидрофуране, гидролиз проводят, используя концентрированную HCl в метаноле; С - концентрированная HCl, диметилловый эфир диэтиленгликоля; D - концентрированная HCl в метаноле.

Т а б л и ц а 2

Пример	R_1	R_5	R_6	Т.пл., °C	Количество, г	
					исходного кетона	формамида
9	Изобутил	Cl	H	110-112	55,6	53,9
10	Пропил	Cl	F	115-116	-	4,2
11	Фенил	Cl	H	94-96	22,9	23,75
12	Пропил	H	H	98-102	5,0	5,7

Т а б л и ц а 3

Пример	R ₁	Т.пл., °С	Количество, г	
			формамида	аминa
14	Фенил	275-278	4,4	0,88
15	Пропил	223-228	6,23	2,9

Т а б л и ц а 4

Пример	R ₁	R ₅	R ₆	Т.пл., °С	Количество, г	
					формамида	аминa · HCl
17	Изопропил	Cl	H	257-259	1,5	0,2
18	Вторичный бутил	Cl	H	209-212	2,78	0,05
19	Изобутил	Cl	H	225-233	3,0	1,32
20	Циклопентил	Cl	H	252-256	1,0	0,6
21	n-Гексил	Cl	H	117-118	5,0	2,7
22	4-Метоксифенил	Cl	H	264-266	7,2	1,37
23	3-Метоксифенил	Cl	H	254-255	15,8	6,4
24	2-Метоксифенил	Cl	H	149-153	5,0	0,75
25	Циклогексил	Cl	H	170-172	6,0	0,7
26	Изобутил	-(CH=CH) ₂		256-259	2,5	0,73
27	Циклогексил	Cl	Cl	223-224	8,0	0,6
28	Изобутил	Me	Me	"	1,2	0,39**
29	Пропил	OMe	H	173-175	5,0	4,5
30	Метил	Фенил	H	116-118	10,0	4,65

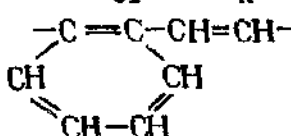
* Т. кип. свободного основания превышает 150°С при 1,0 мм рт.ст.

** В виде свободного основания.

Т а б л и ц а 5

Пример	R ₁	R ₅	R ₆	Т.пл., °С	Количество, г	
					формамида	аминa
32	Изопропил	Cl	H	200-202	2,4	0,74
33	Вторичный бутил	Cl	H	178-179	2,0	0,05
34	Изобутил	Cl	H	163-165	8,7	7,5
35	Циклопентил	Cl	H	185-210	7,2	0,6
36	Фенил	Cl	H	271-276	-	3,0
37	4-Метоксифенил	Cl	H	214-219	13,6	15,5
38	Циклогексил	Cl	H	206-210	10,5	0,4
39	Изобутил	H	H	210-212	4,2	3,3
40	Циклопропил	Cl	H	204-206	13,1	0,4
41	Пропил	C ₆ H ₅	H	235-236	2,7	1,77
42	Пропил	Me	Cl	214-217	3,4	2,06
43	Пропил	-(CH=CH) ₂		157-159	3,2	0,11
44	Циклогептил	Cl	H	156-162	2,1	0,12
45	Циклогексил	Cl	Cl	215	2,35	0,4
46	Метил	Cl	F	215-217	2,2	1,55
47	Пропил	OMe	H	178-179	9,0	2,0 (из 2,5 г своб. аминa)

Продолжение табл.5

Пример	R ₁	R ₅	R ₄	Т.пл., °С	Количество, г	
					формамида	амин
48	Пропил	Cl	F	186-188	3,5	3,1
49	Пропил	Cl	H	174-175	9,0	7,0
50	Циклогексилметил	Cl	H	148-150	2,0	1,0
51	3-Бутенил	Cl	H	184-185	6,6	0,6
52	Пропил	-CH=CH-CCl=CH-	a	-	-	(из 1 г своб. амина) 2,0 (своб. амин)
53	Пропил	H	CF ₃	126-128	-	1,02
54	4-Фторфенил	Cl	H	279	6,84	1,7
55	Метил			248-262	3,8	1,55

Примечание, а - температура кипения свободного основания 168°С/
/0,05 мм рт.ст.

Диметиловый эфир диэтиленгликоля заменяют на диметиловый эфир этиленгликоля

Таблица 6

Соединение по примеру	ЕД ₅₀ , мг/кг	Соединения по примеру	ЕД ₅₀ , мг/кг	Соединения по примеру	ЕД ₅₀ , мг/кг	Соединения по примеру	ЕД ₅₀ , мг/кг
1	3-10	16	3	31	3	46	10-30
2	3-10	17	3-10	32	10-30	47	30
3	10-30	18	10-30	33	3-10	48	10-30
4	3-10	19	3-10	34	3	49	3
5	3-10	20	3-10	35	10-30	50	10-30
6	10-30	21	30	36	10-30	51	3-10
7	10-30	22	30	37	10-30	52	3-10
8	10-30	23	10-30	38	3	53	30
9	3-10	24	3	39	10-30	54	30
10	10-30	25	3-10	40	3-10	55	10-30
11	3-10	26	3-10	41	3	56	3-10
12	3-10	27	10-30	42	3-10	57	10-30
13	3	28	3-10	43	3	58	10-30
14	3-10	29	10-30	44	30	59	3
15	3-10	30	30	45	3-10	60	3-10

Составитель Л.Иoffee

Редактор О.Головач

Техред Л.Сердюкова

Корректор С.Черни

Заказ 2703/58

Тираж 352

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент". г.Ужгород, ул. Гагарина, 101