



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41365 (13) C2

(51) 7 C07D401/06, C07D403/06,
A61K31/41, A61K31/445МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ АЗОЛІЛАМІНУ ТА ФУНГІЦИДНИЙ ЗАСІБ НА ЇХ ОСНОВІ

(21) 95125159

(22) 02.05.1994

(24) 17.09.2001

(31) 132931/1993

(32) 10.05.1993

(33) JP

(86) PCT/JP94/00737, 02.05.1994

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

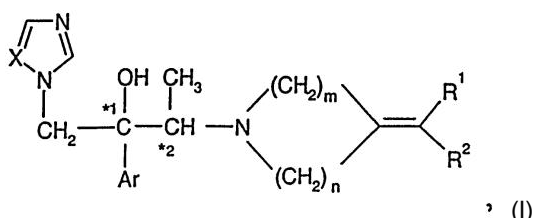
(72) Найто Таканобу, JP, Кобаясі Харухіто, JP, Огура Хіронобу, JP, Нагаї Кіюші, JP, Нішіда Токіко, JP, Аріка Тадаші, JP, Йокоо Мамору, JP, Шуссе Сатоко, JP

(73) КАКЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД, JP

(56) JP-A-140768, 1982.

GB-A-2159148

(57) 1. Производные азолиламина общей формулы (I):



в которой Ar - незамещенная фенильная группа или фенильная группа, замещенная 1-3 заместителями, выбранными из группы, которая содержит атом галогена и трифторметил,

R¹ и R², идентичные или разные, представляют собой атом водорода, низшую алкильную группу, незамещенную арильную группу, арильную группу, замещенную 1-3 заместителями, которые выбраны из группы, содержащей атом галогена, низшую алкильную группу, алкенильную группу, алкинильную группу или аралкильную группу,

m является целым числом 2 или 3,

n является целым числом 1 или 2,

X представляет собой атом азота или СН, и

*1 и *2 обозначают асимметричный атом углерода, или его кислотная соль присоединения.

2. Производное или его кислотная соль присоединения по п. 1, в котором абсолютной конфигурацией асимметричных атомов углерода, обозначенных *1 и *2, является R,R-конфигурация.

3. Производное или его кислотная соль присоединения по п.1, которое представляет собой смесь, содержащую соединение общей формулы (I), в которой абсолютной конфигурацией асимметричных атомов углерода, обозначенных *1 и *2, является R,R-конфигурация, или его кислотная соль присоединения и другой оптический изомер.

4. Производное или его кислотная соль присоединения по любому из пп. 1, 2 или 3, в котором X представляет собой атом азота.

5. Производное или его кислотная соль присоединения по любому из пп. 1, 2 или 3, в котором X представляет собой СН.

6. Производное или его кислотная соль присоединения по пп. 2 или 3, где соединение, имеющее общую формулу (I), в которой абсолютной конфигурацией асимметричных атомов углерода, обозначенных *1 и *2, является R,R-конфигурация, представляет собой (2R,3R)-2-(2,4-дифторфенил)-3-(4-метилпиперидин-1-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол.

7. Фунгицидное средство, содержащее активный ингредиент и фармацевтически приемлемые адъюванты, **отличающееся** тем, что в качестве активного ингредиента оно содержит производное азолиламина общей формулы (I), указанное в п. 1, или его кислотную соль присоединения в эффективном количестве.

8. Фунгицидное средство по п. 7, **отличающееся** тем, что в качестве активного ингредиента оно содержит соединение, указанное в п. 2, или его кислотную соль присоединения.

9. Фунгицидное средство по п. 7, **отличающееся** тем, что в качестве активного ингредиента оно содержит соединение, указанное в п. 3, или его кислотную соль присоединения.

10. Фунгицидное средство по п. 7, **отличающееся** тем, что в качестве активного ингредиента оно содержит соединение, указанное в п. 4, или его кислотную соль присоединения.

11. Фунгицидное средство по п. 7, **отличающееся** тем, что в качестве активного ингредиента оно содержит соединение, указанное в п. 5, или его кислотную соль присоединения.

12. Фунгицидное средство по п. 7, **отличающееся** тем, что в качестве активного ингредиента оно содержит соединение, указанное в п. 6, или его кислотную соль присоединения.

(13) C2

(11) 41365

(19) UA

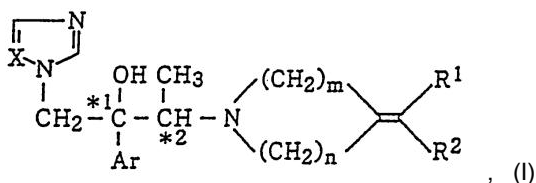
Настоящее изобретение относится к производному азолиламина, которое является эффективным при лечении микоза у людей и животных, и применимо в качестве фунгицидов в сельском хозяйстве и садоводстве или в промышленности.

Производные азолиламина, в молекуле которых имеются как азолильная группа, например, триазолильная группа или имидазолильная группа, так и циклическая аминогруппа, например, пиперидиновая группа, пирролидиновая группа или морфолиновая группа, описаны в заявке Японии JP-A-140768/1982 (публикация непроверенной заявки) и в заявке Великобритании GB-A-2159148. Однако, с точки зрения противогрибкового действия и т. п., трудно сказать является ли каждое соединение достаточно эффективным в качестве лекарственного средства.

Кроме того, в этих заявках не описаны соединения, имеющие метиленовую группу или замещенную метиленовую группу на циклической аминогруппе.

Настоящее изобретение позволяет получить новое производное азолиламина, обладающее сильной противогрибковой активностью, которое характеризуется тем, что на циклической аминогруппе имеется метиленовая группа или замещенная метиленовая группа.

Предлагается соединение, имеющее общую формулу (1):



в которой Ar представляет собой незамещенную фенильную группу или фенильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы, содержащей атом галогена и трифторметил,

R¹ и R², идентичные или разные, представляют собой атом водорода, группу низших алкилов, незамещенную арильную группу, арильную группу, замещенную 1-3 заместителями, выбранными из группы, содержащей атом галогена или аралкильную группу,

m является целым числом 2 или 3,

n является целым числом 1 или 2,

X представляет собой атом азота или СН, а

*1 и *2 являются асимметричным атомом углерода, или его кислая соль присоединения.

В качестве указанного выше соединения, имеющего общую формулу (I), особенно предпочтительными являются: соединение, в котором абсолютной конфигурацией асимметричных атомов углерода с *1 и *2 является R,R-конфигурация, а также соединение, представляющее собой смесь, содержащую соединение общей формулы (I), в которой абсолютной конфигурацией асимметричных атомов углерода с *1 и *2 является R,R-конфигурация, или его кислая соль присоединения и другой оптический изомер.

Также предлагается фунгицид, содержащий в качестве эффективного ингредиента указанное выше соединение, имеющее общую формулу (I),

или его кислую соль присоединения, и способ лечения микоза при помощи указанного выше соединения.

В указанной выше общей формуле (I) замещенная фенильная группа является группой, имеющей 1-3 заместителя, которые выбираются из группы, содержащей 2,4-дифторфенил, 2,4-дихлорфенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 2-хлорфенил, 4-трифторметилфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 4-бромфенил или другие подобные вещества.

Группа низших алкилов содержит, например, прямую цепь, разветвленную цепь или циклическую алкильную группу, которая имеет 1-6 атомов углерода, например, метил, этил, n-пропил, изо-пропил, n-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, n-пентил, изопентил, неопентил и трет-пентил.

Замещенная арильная группа содержит, например, 2,4-дифторфенил, 2,4-дихлорфенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 2-хлорфенил, 4-трифторметилфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 4-бромфенил, 4-трет-бутилфенил, 4-нитрофенил или другие подобные вещества.

Алкенильная группа содержит, например, винил, 1-пропенил, стирил или другие подобные вещества.

Алкинильная группа содержит, например, этинил или другие подобные вещества.

Аралкильная группа содержит, например, бензил, нафтилметил, 4-нитробензил или другие подобные вещества.

Предлагаемое настоящим изобретением соединение, имеющее общую формулу (I), содержит по меньшей мере два асимметричных атома углерода в молекуле, и в нем имеется оптический изомер и диастереомер. Что касается оптического изомера, то при помощи общей процедуры оптического расщепления или асимметрического синтеза можно получить оба энантиомера. Отделение диастереомера может осуществляться при помощи обычной процедуры отделения, например, фракционированной перекристаллизации или хроматографии, в результате чего получают каждый изомер. Соединение, имеющее общую формулу (I), содержит один из этих изомеров или их смесь.

Среди этих соединений соединение, в котором абсолютной конфигурацией асимметричных атомов углерода является R,R-конфигурация, обладает особенно сильным противогрибковым действием, и поэтому его использование является особенно предпочтительным.

Показательными примерами предлагаемого соединения, имеющего общую формулу (I), являются, например:

/2R,3R/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-метиленипиперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол,
/2S,3S/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-метиленипиперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол,
/2RS,3RS/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-метиленипиперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол,

/2R,3R/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-метиленипиперидин-1-ил/-1-/1H-имидазол-1-ил/бутан-2-ол,
/2S,3S/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-метиленипиперидин-1-ил/-1-/1H-имидазол-1-ил/бутан-2-ол,
/2RS,3RS/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-метиленипиперидин-1-ил/-1-/1H-имидазол-1-ил/бутан-2-ол,

[illegible]

/2R,3R/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-пропенилиденпиперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол,

/2S,3S/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-пропенилиденпиперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол,

/2RS,3RS/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-пропенилиденпиперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол,

/2R,3R/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-пропенилиденпиперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол,

/2S,3S/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-пропенилиденпиперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол,

/2RS,3RS/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-пропенилиденпиперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол,

/2R,3R/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/3-метиленипиперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол,

/2S,3S/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/3-метиленипиперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол,

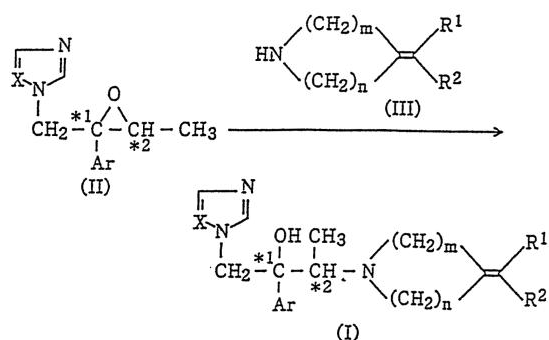
/2RS,3RS/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/3-метиленипиперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол,

/2R,3R/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/3-метиленипирролидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол,

/2S,3S/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/3-метиленипирролидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол,

/2RS,3RS/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/3-метиленипирролидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол и другие подобные соединения.

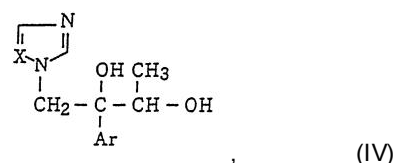
Предлагаемое настоящим изобретением соединение, имеющее общую формулу (I), может быть приготовлено в соответствии с показанным ниже процессом:



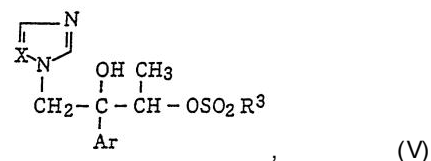
(В указанных выше формулах Ar, R¹, R², X, m и n имеют такие же значения, как было определено выше).

То есть реакция эпоксидного соединения, имеющего общую формулу (II), с производным амина, имеющим общую формулу (III), может привести к получению соединения, которое имеет общую формулу (I).

Эпоксидное соединение, имеющее общую формулу (II), может быть получено при помощи способа, описанного в заявке на патент Японии JP-A-191262/1990 (публикация непроверенной заявки) и т. д., при осуществлении которого соединение, имеющее общую формулу (IV):



в которой Ar и X имеют такие же значения, как было определено выше, в присутствии основания вступает в реакцию с соединением, имеющим формулу R³SO₂-O-SO₂R³ или R³SO₂-Z, в которой R³ представляет собой группу низших алкилов, группу галогенированных низших алкилов или фенильную группу, которая может быть замещена, а Z представляет собой отщепляемую группу, например, атом галогена, в результате которой получают соединение (V):



после чего соединение (V) вступает в реакцию с основанием.

Производное амина, имеющее общую формулу (III), может быть получено при помощи известного реакционного способа, описанного, например, в бюллетене "Chem. Pharm. Bull.", 41 (II), 1971-1986 (1993), или способов, описанных в сравнительных примерах настоящего изобретения.

В случае, когда производное амина представляет собой его соль с кислотой, например, основание, то оно используется в виде свободного амина, предварительно подвергнутого нейтрализации, или в реакционном растворе с неорганическим основанием, например, гидроксидом натрия, или с органическим основанием, например, триэтиламино.

Реакция обычно протекает с использованием воды, органического растворителя или смешанного раствора воды и органического растворителя, или при отсутствии любого растворителя. В качестве органического растворителя может быть использован растворитель, который не реагирует с исходным соединением. Например, такой спирт, как метанол, этанол, n-пропанол, изопропанол, n-бутанол, трет-бутанол, этилен, гликоль, пропиленгликоль, глицерин или метилцеллозоль; такой эфир как тетрагидрофуран, диоксан или диметоксизтан; такой амид как диметилсульфоксид, и другие подобные вещества, которые могут использоваться отдельно или в смеси.

В указанной выше реакционной системе реакция протекает более спокойно, чем при использовании только органического растворителя, если в нее добавляют смешанный раствор, содержащий объемную долю 1-80 % воды.

Что касается количества каждого вещества в реакционном растворе, то на каждый моль соединения (II) используется 1-20 молей соединения (III).

Температура реакции находится в пределах от комнатной до 200°C, предпочтительно, от 5°C

до 150°C. Продолжительность реакции составляет 1-72 часа.

После окончания реакции удаляют растворитель, а затем, при помощи такой процедуры, как перекристаллизация или хроматография, осуществляют очистку. При этом отделяют предлагаемое настоящим изобретением соединение, имеющее общую формулу (I).

Если требуется, то соединение, имеющее общую формулу (I), может образовывать фармацевтически приемлемую его соль, например, при помощи такой неорганической кислоты, как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота или бромистоводородная кислота, а также при помощи такой органической кислоты, как фумаровая кислота, малеиновая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота или толуолсульфокислота.

Ниже описывается противогрибковая активность предлагаемого настоящим изобретением соединения, которое имеет указанную выше общую формулу (I). Номер соединения, проверяемого в указанных ниже испытаниях, соответствует номеру описанного ниже примера.

1. Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК).

МИК испытуемого соединения для подавления *Candida albicans* ATCC-10259 определяли при помощи способа двойного разбавления, при осуществлении которого используется синтетическая аминокислая среда (среда SAAMF). То есть к 3 мкл раствора, содержащего испытуемое соединение, который подвергся двойной серии разбавления, добавили 300 мкл среды SAAMF, инокулированной грибом, окончательная концентрация которого составляла 1×10^3 клеток/мл. После инкубирования полученной таким образом смеси, при температуре 35°C в течение двух дней определяли МИК, для чего определяли минимальную концентрацию испытуемого соединения, при которой это соединение угнетает рост грибка. МИК испытуемого соединения для подавления грибка, отличного от *Candida albicans*, определяли при помощи метода разбавления агара, при котором используется агарная среда Сабуро (Sabouraud). То есть испытуемое соединение растворяли в диметилсульфоксиде, в результате чего получили раствор, содержащий испытуемое соединение, концентрация которого составляла 10 мг/мл. Затем полученный таким образом раствор разбавляли диметилсульфоксидом в соответствии с двойной серией разбавления, и 0,1 мл разбавленного раствора поместили в стерильную оболочку. После добавления к 0,1 мл разбавленного раствора 9,9 мл агарной среды Сабуро, смесь подвергали достаточному перемешиванию, в результате чего получили среду с добавленным лекарственным препаратом. В эту среду инокулировали 5 мкл грибковой суспензии с концентрацией 10^6 клеток/мл при помощи устройства для инокуляции Microplanter (фирма "Сакума Сейсакус Ко., Лтд."). Что касается *Aspergillus fumigatus* N1-5561 и *Cryptococcus neoformans* N1-7496, то среду с добавленным лекарственным препаратом подвергали инкубированию при температуре 30°C в течение 48 часов. Что касается *Trichophyton mentagrophytes* KD-

01, то среду с добавленным лекарственным препаратом подвергали инкубированию при температуре 30°C в течение 7 дней. После инкубирования МИК определяли путем определения минимальной концентрации испытуемого соединения, при которой это соединение угнетает рост грибка. Результаты этого определения показаны в таблице 1. В качестве сравнительных контрольных соединений использовали клотримазол и флюконазол.

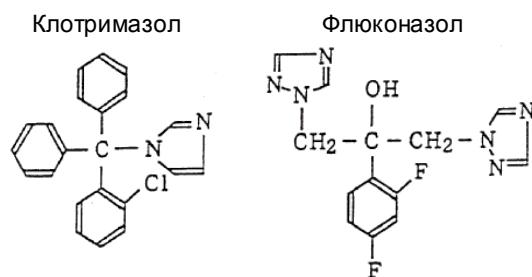
Ниже приводится сокращенное обозначение наименований испытуемых грибов:

Наименование грибка	Сокращенное обозначение
<i>Candida albicans</i> ATCC 10259	C.a.
<i>Cryptococcus neoformans</i> N1-7496	Cr.n.
<i>Aspergillus fumigatus</i> N1-5561	A.f.
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> KD-01	T.m.

Противогрибковая активность (минимальная ингибирующая концентрация МИК) предлагаемого изобретением соединения, применяемого в примерах для подавления каждого вида грибка, показана в таблице 1.

Таблица 1

Испытуемое соединение (№ примера)	Минимальная ингибирующая концентрация МИК, мкг/мл			
	Испытуемый грибок			
	C.a.	Cr.n.	A.f.	T.m.
1	<0,025	0,05	0,05	0,39
2	<0,025	0,1	0,1	0,39
3	0,39	0,78	>100	50
4	<0,025	<0,025	0,05	<0,025
5	<0,025	0,025	0,05	0,1
6	<0,0125	0,2	6,25	3,13
7	0,025	0,05	0,39	0,39
8	<0,025	0,1	0,2	0,78
10	<0,025	0,025	0,1	0,39
12	<0,025	0,1	0,2	0,78
13	0,1	0,39	0,78	1,56
14	<0,025	0,39	0,39	0,78
Клотримазол	0,025	0,2	0,78	0,39
Флюконазол	0,39	12,5	>100	>100



Указанные выше результаты свидетельствуют о том, что предлагаемое изобретением соединение, имеющее общую формулу (I), в частности, соединение, в котором абсолютной конфигурацией является R,R-конфигурация, обладает очень высокой активностью, по сравнению с известными фунгицидами.

Кроме того, было установлено, что, по сравнению с клотримазолом и флюконазолом, предлагаемое соединение, то есть соединение, в котором циклическая аминогруппа, имеющая метиле-

новую группу, является связанной, обладает удивительно высокой активностью.

2. Проверка лечения при инфекции.

(1) Действие на трихофитоз у морских свинок.

На спине самца морской свинки Хартли, вес которого составлял 400-500 г, с участка кожи удалили волосяной покров и слегка обработали его наждачной бумагой, затем по каплям нанесли на него 0,1 мл микроконидовой взвеси *Trichophyton mentagrophytes* KD-04 (10^7 клеток/мл), и поверхность кожи инфицировали путем втирания взвеси при помощи стеклянного шпателя. Испытуемое соединение растворили в полиэтиленгликоле 400-этанол (75:25) с тем, чтобы получить его 1 %-ный раствор, и 0,2 мл полученного раствора наносили для лечения один раз в день в течение 10 дней через 3 дня после внесения инфекции. Животное умертвили путем применения эфирного наркоза через два дня после последнего лечения указанным раствором и из инфицированного участка вырезали 10 тканевых препаратов кожи, которые были подвергнуты инкубированию в агаровой среде Сабуро в течение 7 дней.

Степень ингибирования была подсчитана при помощи следующей формулы:

Степень ингибирования (%) = $[1 - (\text{количество тканевых препаратов, в которых обнаружили грибок} / \text{общее количество тканевых препаратов})] \times 100$.

Результаты представлены в таблице 2. В качестве контрольного соединения использовался клотримазол.

Таблица 2

Группа	Степень ингибирования, %
Контрольная (не подвергнутая лечению)	0
Контрольная (с носителем инфекции)	0
Подвергнутая лечению соединением, описанным в примере 1	98
Подвергнутая лечению клотримазолом	20

(2) Терапевтическое действие на кожный кандидоз у морских свинок.

На спине самца морской свинки Хартли, вес которого составлял 400-500 г, с участка кожи удалили волосяной покров и по каплям нанесли на него 0,1 мл споровой взвеси *Candida albicans* KC-36 (3×10^7 клеток/мл) и поверхность кожи инфицировали путем втирания взвеси при помощи стеклянного шпателя. Чтобы способствовать внесению инфекции, за день до внесения инфекции, в день внесения и через 4 дня после внесения инфекции, подкожно вводили дозу 30 мг/кг преднизолона. Испытуемое соединение растворяли в полиэтиленгликоле 400-этанол (75:25) с тем, чтобы получить его 1 %-ный раствор, и 0,2 мл полученного раствора применяли для лечения один раз в день в течение 3 дней через два дня после внесения инфекции. Животное умертвили путем применения эфирного наркоза через два дня после последнего лечения указанным раствором, и из ин-

фектированного участка вырезали 10 тканевых препаратов кожи, которые были подвергнуты инкубированию в агаровой среде *CANDIDA* GS "EIKEN" (фирмы "Эйкен кемикал Ко., Лтд.") в течение 7 дней. Степень ингибирования подсчитали при помощи указанной выше формулы. Результаты представлены в таблице 3. В качестве контрольного соединения использовали клотримазол.

Таблица 3

Группа	Степень ингибирования, %
Контрольная (не подвергнутая лечению)	4
Контрольная (с носителем инфекции)	8
Подвергнутая лечению соединением, описанным в примере 1	98
Подвергнутая лечению клотримазолом	96

На основании испытаний 1 и 2 было установлено, что предлагаемое изобретением соединение обладает сильным и достаточно эффективным противогрибковым действием.

(3) Проверка острой токсичности на мышах.

Соединение, описанное в примере 1, растворили в полиэтиленгликоле 200, и полученный раствор ввели перорально или подкожно самцу мыши ICR, возраст которого составлял 5 недель. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Доза	Количество умерших мышей/количество испытываемых мышей	
	Подкожное введение	Пероральное введение
1000 мг/кг	0/3	0/3
500 мг/кг	0/3	0/3
250 мг/кг	0/3	-
125 мг/кг	0/3	-

Было установлено, как показано в приведенной выше таблице, что предлагаемое изобретением соединение обладает низкой токсичностью.

Предлагаемые изобретением соединения обладают сильной противогрибковой активностью и низкой токсичностью. Фунгицид, содержащий в качестве эффективного ингредиента, предлагаемое соединение, имеющее общую формулу (I), может использоваться для лечения локальных и распространенных микозов у млекопитающих, включая человека, которые вызваны грибом, в частности, таким как *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidemophyton*, *Malassezia*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* или *Blastomyces*. Фунгицид, содержащий в качестве эффективного ингредиента предлагаемое соединение, пригоден не только для лечения микоза у людей и животных, но также для применения в качестве фунгицидов в сельском хозяйстве и садоводстве, а также в промышленности и других подобных сферах деятельности.

Фунгицид, содержащий в качестве эффективного ингредиента предлагаемое соединение, имеющее общую формулу (I), может содержать только это соединение или же может представлять собой смесь этого соединения с жидкими или твердыми вспомогательными ингредиентами, например, наполнителями, связывающими веществами, разбавителями при приготовлении фармацевтических препаратов. Фунгицид может применяться наружно или вводиться перорально или парентерально. При необходимости фунгицид может содержать другое лекарственное средство.

При применении этого соединения в качестве наружного лечебного средства это последнее может иметь такую лекарственную форму, как паста, жидкость, мазь, глазная мазь, суппозиторий, вагинальный суппозиторий, порошок или эмульсия. При приготовлении наружных лечебных средств может быть использована масляная основа, эмульсионная основа или другая подобная основа. Предпочтительное содержание эффективного ингредиента составляет массовую долю 0,1-10 %. Дозировка может соответствующим образом изменяться, в зависимости от площади пораженного участка и симптомов.

При пероральном введении фунгицид применяется в виде порошка, таблетки, гранулы, капсулы или сиропа и, кроме того, фунгицид может также вводиться парентерально, например, в виде подкожной инъекции, внутримышечной или внутривенной инъекции.

Хотя дозировка, в зависимости от возраста и веса тела пациента, а также от индивидуального состояния, является различной, дозировка эффективного ингредиента в день для взрослого человека составляет от 10 мг до 5 мг. В зависимости от способа введения, соединение вводится в указанной выше дозировке от одного до нескольких раз в день.

Настоящее изобретение объясняется при помощи приведенных ниже конкретных примеров. Однако следует понимать, что эти примеры не ограничивают настоящее изобретение.

Спектры ЯМР для ^1H определялись в растворе дейтерохлороформа (CDCl_3), с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего эталона, при помощи спектрометра JNM-EX270 (фирма "Джеол Лтд."), а величина химического сдвига (δ) выражалась через одну часть на миллион частей. Определение при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (далее в тексте ВЭЖХ) осуществлялось с использованием хиральной колонки CHIRALCEL OJ (4,6 мм×25 см, фирма "Дайсел кемикал индастриз, Лтд.") на хроматографе LC-6A (аппарат ВЭЖХ фирмы "Шимадзу корпорейшн").

Пример 1.

/2R,3R/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-метиленипиперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол К 1,336 г 4-метиленипиперидингидрохлорида добавили 11,2 мл 50 %-ного водного раствора гидроксида калия и, после растворения при перемешивании, полученный раствор экстрагировали 20 мл этилового эфира. Затем водную фазу дополнительно экстрагировали 10 мл этилового эфира, а органические фазы объединили и из них удалили этиловый эфир. К остатку надлежащим

образом добавили 3 мл этанола, 251 мг /2R,3S/-2-/2,4-дифторфенил/-3-метил-2-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/метил оксирана и 20 мл дистиллированной воды, а органическую фазу отделили. После этого водную фазу экстрагировали 10 мл этилацетата, а органическую фазу объединили с указанной отделенной органической фазой, и смесь промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушили над безводным сульфатом магния, после чего удалили растворитель. Остаток подвергли ВЭЖХ с использованием 8 г силикагеля и элюировали смешанным растворителем ацетат/гексан (от 4:1 до 3:1), в результате чего получили 188 мг указанного в заголовке соединения. Выход: 54,0 %. После перекристаллизации из смешанного растворителя эфир/гексан получили чистый продукт, температура плавления которого составляла 86-87°C.

ВЭЖХ: Анализ осуществлялся с использованием гексана/изопропилового спирта (в соотношении 9/1) в качестве подвижной фазы при расходе 1,0 мл/мин и комнатной температуре в условиях, обеспечивающих обнаружение при помощи ультрафиолетового излучения (254 нм), а затем, когда время удерживания составляло 6,6 мин, появился отдельный пик.

Удельное вращение: $[\alpha]_D^{28} -93^\circ$ ($C=1,00$, CHCl_3)

Элементный анализ: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$

Вычислено: C, 62,15; H, 6,36; N, 16,02

Получено: C, 62,05; H, 6,37; N, 16,08.

Спектр ЯМР для ^1H (CDCl_3), химический сдвиг

(δ), одна часть на миллион частей:

0,96 /3H,dd/, 2,1-2,5 /6H,m/, 2,6-2,8 /2H,m/
2,91 /1H,q/, 4,64 /2H,s/, 4,80 /1H,d/, 4,89 /1H,d/
5,48 /1H,brs/, 6,7-6,8 /2H,m/, 7,47-7,63 /1H,m/
7,79 /1H,s/, 8,03 /1H,s/

Пример 2.

/2RS,3RS/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-метиленипиперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол

Указанное в заголовке соединение было получено таким же образом, как и в примере 1, за исключением того, что вместо /2R,3S/-2-/2,4-дифторфенил/-3-метил-2-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/метил]оксирана использовали /2RS,3SR/-2-/2,4-дифторфенил/-3-метил-2-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/метил]оксиран, который является рацемизированной разновидностью предыдущей окиси.

ВЭЖХ: Анализ осуществлялся с использованием гексана/изопропилового спирта (в соотношении 9/1) в качестве подвижной фазы при расходе 1,0 мл/мин и комнатной температуре в условиях, обеспечивающих обнаружение при помощи ультрафиолетового излучения (254 нм), а затем, когда время удерживания составляло, соответственно, 6,6 мин и 5,8 мин, появились два пика, отношение площадей которых составляло 1:1. Спектр ЯМР для ^1H (CDCl_3), химический сдвиг (δ), одна часть на миллион частей:

0,96 /3H,dd,J=3 Гц, 7 Гц/, 2,1-2,5 /6H,m/, 2,6-2,8 /2H,m/,
2,91 /1H,q,J=7 Гц/, 4,64 /2H,s/, 4,80 /1H,d,J=15 Гц/,
4,89 /1H,d,J=15 Гц/, 5,47 /1H,brs/, 6,7-6,8 /2H,m/
7,5-7,6 /1H,m/, 7,79 /1H,s/, 8,02 /1H,s/

Пример 3.

/2S,3S/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-метилениперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ол

Указанное в заголовке соединение было получено таким же образом, как и в примере 1, за исключением того, что вместо /2R,3S/-2-/2,4-дифторфенил/-3-метил-2-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/метил]оксирана использовали /2S,3R/-2-/2,4-дифторфенил/-3-метил-2-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/метил]оксиран, который является энантиомером предыдущей окиси.

ВЭЖХ: Анализ осуществлялся с использованием гексана/изопропилового спирта (в соотношении 9/1) в качестве подвижной фазы при расходе 1,0 мл/мин и комнатной температуре в условиях, обеспечивающих обнаружение при помощи ультрафиолетового излучения (254 нм), а затем, когда время удерживания составляло 5,8 мин, появился отдельный пик.

Спектр ЯМР для ^1H (CDCl_3), химический сдвиг (δ), одна часть на миллион частей:

0,96 /3H,dd,J=3 Гц, 7 Гц/, 2,1-2,5 /6H,m/, 2,6-2,8 /2H,m/,

2,91 /1H,q,J=7 Гц/, 4,64 /2H,s/, 4,80 /1H,d,J=15 Гц/,

4,89 /1H,d,J=15 Гц/, 5,48 /1H,brs/, 6,7-6,8 /2H,m/,

7,5-7,6 /1H,m/, 7,78 /1H,s/, 8,03 /1H,s/

Примеры 4-14.

Соединения примеров 4-14, показанные в таблице 6, были синтезированы с использованием исходных материалов, представленных в таблице 5, точно таким же образом, как и в примере 1.

Пример 15.

(Другой способ синтеза соединения, описанного в примере 1).

В 113 г водного раствора 4-метилениперидина (содержание: 61 %) растворили 17,59 г (70 ммоль) /2R,3S/-2-/2,4-дифторфенил/-3-метил-2-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/метил]оксирана и полученный раствор нагревали в колбе с обратным холодильником при температуре 90 °C в течение 21 часа. После реакции избыток 4-метилениперидина удалили при пониженном давлении, а остаток растворили в 140 мл изопропилового спирта и добавили 13,32 г (70 ммоль) моногидрата р-толуолсульфокислоты, растворенной в 50 мл изопропилового спирта. Полученную смесь выдерживали в течение 1 часа при комнатной температуре и в течение всей ночи - в холодильнике, а затем выкристаллизовавшийся кристалл отделили и промыли 50 мл изопропилового спирта и высушили, в результате чего получили 32,20 г р-толуолсульфоната /2R,3R/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-метилениперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ола в форме кристалла.

К 18,3 г полученного выше р-толуолсульфоната добавили 40 мл этилового эфира и 35 мл 1N. водного раствора гидроксида натрия. Органическую фазу извлекли и высушили над 5 г безводного сульфата магния, после чего растворитель удалили. В оставшуюся жидкость добавили 40 мл n-гексана и выкристаллизовавшийся кристалл отделили при помощи фильтрации и высушили, в результате чего получили 9,43 г требуемого /2R,3R/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-метилениперидин-1-ил/-1-/1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ола.

Спектр ЯМР для ^1H этого соединения совпадал со спектром соединения, описанного в примере 1.

Сравнительный пример 1.

Синтез гидрохлорида 4-бензилиденпиперидина

(1) 49,0 г (126 ммоль) хлорида бензилтрифенилфосфония суспендировали в 100 мл безводного тетрагидрофурана в потоке аргона и по каплям добавили 86 мл бутиллития, осуществляя при этом охлаждение льдом. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 1 часа в смесь по каплям добавили раствор 1-бензил-4-пиперидона в безводном тетрагидрофуране, осуществляя охлаждение льдом, и полученную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 15 часов. Реакционный раствор профильтровали и к фильтрату добавили эфир и воду, а органическую фазу удалили. Затем органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушили над безводным сульфатом магния. Растворитель удалили при пониженном давлении, а полученное маслянистое вещество подвергли хроматографии на колонке, содержащей 1 кг силикагеля, используя в качестве элюента этилацетат-гексан (от 1:100 до 3:100), в результате чего получили 22,6 г 1-бензил-4-бензилиденпиперидина.

Спектр ЯМР для ^1H (CDCl_3), химический сдвиг (δ), одна часть на миллион частей:

2,4-2,5 /4H,m/, 2,5-2,6 /4H,m/, 3,52 /2H,s/,

6,27 /1H,s/, 7,1-7,4 /10H,m/

(2) 24,6 г (96 ммоль) 1-бензил-4-бензилиденпиперидина растворили в 200 мл; дихлорэтана и по каплям добавили 11,6 мл (102 ммоль) 1-хлорэтилхлорформата, осуществляя при этом охлаждение льдом. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 30 минут, а затем перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь сконцентрировали до 80 мл, для чего при пониженном давлении удалили растворитель и добавили 200 мл метанола, после чего полученную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 12 часов. При пониженном давлении удалили растворитель, и в полученный остаток добавили 100 мл изопропилового эфира, после чего осадок отделили фильтрацией и получили 8,6 г указанного в заголовке, соединения.

Спектр ЯМР для ^1H (CDCl_3), химический сдвиг (δ), одна часть на миллион частей:

2,74 /2H,t,J=6 Гц/, 2,84 /2H,t,J=6 Гц/, 3,18 /2H,brs/,

3,31 /2H,brs/, 6,74 /1H,s/, 7,1-7,4 /5H,m/, 9,8 /2H,brs/

Сравнительный пример 2/

Синтез 4-дифенилметиленипиперидина

(1) 102 г (650 ммоль) этилизонипекотата суспендировали в 100 мл диоксана. Осуществляя охлаждение льдом, добавили 213 г (974 ммоль) t-бутоксидикарбоната, и полученную смесь перемешивали в течение 15 часов. При пониженном давлении удалили растворитель и получили 234 г 1-t-бутоксикарбонил-4-этоксикарбонилпиперидина.

Спектр ЯМР для ^1H (CDCl_3), химический сдвиг (δ), одна часть на миллион частей:

1,27 /3H,t,J=7 Гц/, 1,46 /9H,s/, 1,6-1,7 /2H,m/, 1,8-1,9 /2H,m/, 2,3-2,5 /1H,m/, 2,8-2,9 /2H,m/, 3,7-4,0 /2H,m/, 4,14 /2H,q,J=7 Гц/

(2) 26,4 г (72 ммоль) 1-*t*-бутоксикарбонил-4-этоксикарбонилпиперидина растворили в 100 мл сухого тетрагидрофурана в потоке аргона, осуществляя охлаждение льдом, затем по каплям добавили 108 мл бромида фенилмagnия с молярной концентрацией 2 моль/мл, и полученную смесь перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь вылили в 200 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 200 мл этилацетата, после чего удалили органическую фазу. Эту фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушили над безводным сульфатом магния. При пониженном давлении удалили растворитель и получили 34,7 г 1-*t*-бутоксикарбонил-4-гидроксифенил/метилпиперидина.

Спектр ЯМР для ^1H (CDCl_3), химический сдвиг (δ), одна часть на миллион частей:

1,2 /4H,m/, 1,42 /9H,s/, 2,5-2,7 /3H,m/, 4,1-4,2 /2H,m/, 7,2-7,5 /10H,m/

(3) 20 г (54 ммоль) 1-*t*-бутоксикарбонил-4-гидроксифенил/метилпиперидина растворили в 12,8 г фенола и 210 мл 48 %-ного водного раствора бромистого водорода, и полученный раствор перемешивали при температуре 140°C в течение 5 часов, а затем при комнатной температуре в течение 15 часов. Органическую фазу удалили и добавили в нее диэтиловый эфир, после чего результирующий осадок отделили фильтрацией. В осадок добавили диэтиловый эфир и водный раствор гидроксида калия, органическую фазу выделили и высушили над гидрооксидом калия. При пониженном давлении удалили растворитель и получили 6,1 г указанного в заголовке соединения.

Спектр ЯМР для ^1H (CDCl_3), химический сдвиг (δ), одна часть на миллион частей:

2,0 /1H,brs/, 2,32 /4H,t,J=6 Гц/, 2,91 /4H,t,J=6 Гц/,

7,1-7,3 /10H,m/

Сравнительный пример 3.

Синтез гидрохлорида 4-пропенилиденпиперидина

(1) 2,9 г (7,5 ммоль) бромида аллилтрифенилфосфония суспендировали в 10 мл безводного тетрагидрофурана в потоке аргона и по каплям добавили 4,3 мл бутиллития, осуществляя охлаждение льдом. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 30 минут в смесь по каплям добавили раствор 1 г (5,3 ммоль) 1-бензил-4-пиперидона в безводном тетрагидрофуране, осуществляя охлаждение льдом, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционный раствор профильтровали и в фильтрат добавили этилацетат и воду, а органическую фазу выделили. Эту фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушили над безводным сульфатом магния. При пониженном давлении удалили растворитель, а результирующее маслянистое вещество подвергли хроматографии на колонке, содержащей 40 г силикагеля, используя в качестве элюента этилацетат-гексан (от 1:1 до 1:3), в результате чего получили 200 мг 1-бензил-4-пропенилиденпиперидина.

Спектр ЯМР для ^1H (CDCl_3), химический сдвиг (δ), одна часть на миллион частей:

2,2-2,3 /2H,m/, 2,4-2,5 /6H,m/, 3,50 /2H,s/,

4,98 /1H,d,J=10 Гц/, 5,11 /1H,d,J=17 Гц/,

5,82 /1H,d,J=11 Гц/, 6,5-6,6 /1H,m/, 7,2-7,3 /5H,m/

(2) 4,5 г (21 ммоль) 1-бензил-4-пропенилиденпиперидина растворили в 20 мл дихлорэтана и по каплям добавили 2,8 мл (25 ммоль) хлорформата 1-хлорэтила, осуществляя охлаждение льдом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 30 минут. Реакционный раствор сконцентрировали до 10 мл, удалив из него растворитель при пониженном давлении, и добавили в него 60 мл метанола, после чего полученную смесь в течение 12 часов нагревали в колбе с обратным холодильником. Растворитель удалили при пониженном давлении и получили 3,7 г указанного в заголовке соединения.

Спектр ЯМР для ^1H (CDCl_3), химический сдвиг (δ), одна часть на миллион частей:

2,3-3,0 /4H,m/, 3,0-3,6 /4H,m/, 4,7-6,3 /4H,m/,

Пример 1 фармацевтического препарата.

Жидкий препарат.

200 мл макроголя 400 растворили в 750 мл этанола, и в полученный раствор добавили 5 г /2R,3R/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-метиленипиперидин-1-ил/-1-1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ола, соединения, описанного в примере 1, и растворили. Затем общий объем раствора был доведен при помощи этанола до 1000 мл и полученную жидкость использовали в качестве жидкого препарата.

Пример 2 фармацевтического препарата.

Мазь.

Смесь, содержащую 400 г белого мягкого парафина, 180 г цетанола, 1 г пропил-*p*-гидроксibenзоата и 50 г сорбитана полуторного oleата, расплавили на водяной бане, температура которой поддерживалась на уровне 80°C. Затем в эту смесь добавили и растворили 5 г /2R,3R/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-метиленипиперидин-1-ил/-1-1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ола, соединения, описанного в примере 1. В указанную выше жидкость постепенно добавили и смешали с ней жидкость, полученную в результате добавления воды к 1 г метил-*p*-гидроксibenзоата и нагревания смеси до температуры 80°C, чтобы расплавить ее. После охлаждения смеси полученное вещество использовалось как мазь.

Пример 3 фармацевтического препарата.

Паста.

Смесь, содержащую 15 г белого мягкого парафина, 200 г вазелинового масла, 50 г стеарилового спирта, 40 г глицерилмоностеарата, 145 г пропиленгликоля и 1 г пропил-*p*-гидроксibenзоата, расплавили на водяной бане, температуру которой поддерживали на уровне 80°C. Затем в эту смесь добавили и растворили 10 г /2R,3R/-2-/2,4-дифторфенил/-3-/4-метиленипиперидин-1-ил/-1-1H-1,2,4-триазол-1-ил/бутан-2-ола, соединения, описанного в примере 1. В полученный раствор добавили раствор, который получили в результате добавления 498 г очищенной воды в 40 г стеарата полиоксила 40 и 1 г метил-*p*-гидроксibenзоата, и нагревали полученную смесь до 80°C для рас-

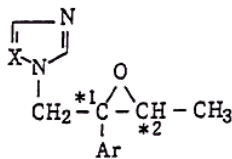
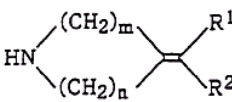
плавления ее, а затем полученную смесь тщательно перемешали. После указанного перемешивания смесь снова тщательно перемешали, осуществляя охлаждение холодной водой, чтобы она стала твердой, и впоследствии использовали как пасту.

Промышленная применимость.

Предлагаемые настоящим изобретением соединения обладают сильной противогрибковой ак-

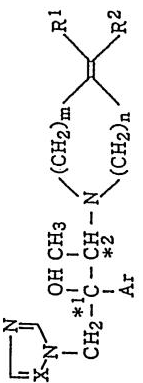
тивностью. Поэтому фунгицид, содержащий в качестве эффективного ингредиента предлагаемое соединение, имеющее общую формулу (I), является эффективным при профилактике и лечении микоза у людей и животных, а также применим в качестве фунгицидов, которые используются в сельском хозяйстве, промышленности и других подобных сферах деятельности.

Таблица 5

Эпоксидное соединение (II)					Производное амина (III)			
								
Номер примера	X	*1	*2	Ar	R ¹	R ²	m	n
4	CH	R	S	2,4-дифторфенил	H	H	2	2
5	CH	RS	SR	2,4-дифторфенил	H	H	2	2
6	N	R	S	4-хлорфенил	H	H	2	2
7	N	R	S	2,4-дихлорфенил	H	H	2	2
8	N	RS	SR	2,4-дифторфенил	H	CH ₃	2	2
9	N	R	S	2,4-дифторфенил	H	n-C ₅ H ₁₁	2	2
10	N	RS	SR	2,4-дифторфенил	H	Ph*	2	2
11	N	R	S	2,4-дифторфенил	Ph*	Ph*	2	2
12	N	R	S	2,4-дифторфенил	H	CH=CH ₂	2	2
13	N	R	S	2,4-дифторфенил	H	H	3	1
14	N	R	S	2,4-дифторфенил	H	H	2	1

*Ph - фенильная группа

Таблица 6

									
Номер примера	Полученное соединение							Спектр ЯМР для $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$	
	R ¹	R ²	X	m	n	Абсолютная конфигурация		Ar	
						*1	*2		
4	H	H	CH	2	2	R	R	2,4-дифторфенил	1,03(3H,dd,J=5Гц,7Гц),2,2-2,4(8H,m), 2,77(1H,q,j=7Гц), 4,35(1H,d,J=14Гц), 4,54(1H,d,J=14Гц), 4,64(2H,s), 6,7-6,8(3H,m), 6,92(1H,s), 7,45(1H,s), 7,5-7,6(1H,m)
5	H	H	CH	2	2	RS	RS	2,4-дифторфенил	1,02(3H,dd,J=5Гц,7Гц),2,2-2,4(8H,m), 2,77(1H,q,j=7Гц), 4,35(1H,d,J=14Гц), 4,54(1H,d,J=14Гц), 4,64(2H,s), 6,7-6,8(3H,m),6,92(1H,s), 7,45(1H,s), 7,5-7,6(1H,m)

Продолжение таблицы 6

Полученное соединение							Спектр ЯМР для $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$	
R^1	R^2	X	m	n	Абсолютная конфигурация			Ag
					*1	*2		
H	H	N	2	2	R	R	4-хлорфенил	1,07(3H,d,J=7Гц),2,0-2,4(8H,m), 2,55(1H,q,j=7Гц), 4,41(1H,d,J=14Гц), 4,61(2H,s),4,70(1H,d,J=14Гц), 5,80(1H,s),7,2-7,5(4h,m), 7,84(1H,s), 8,17(1H,s)
H	H	N	2	2	R	R	2,4-дихлорфенил	0,80(3H,d,J=7Гц),2,2-2,4(4H,m), 2,4-2,6(2H,m),2,9-3,1(2H,m), 3,55(1H,q,J=7Гц),4,66(2H,s), 4,83(1H,d,J=15Гц),4,91(1H,s), 5,52(1H,d,J=15Гц), 7,09(1H,dd,J=9Гц,2Гц), 7,27(1H,d,J=2Гц),7,56(1H,d,J=9Гц), 7,74(1H,s), 7,93(1H,s), 8,04(1H,s),
H	CH_3	N	2	2	RS	RS	2,4-дифторфенил	0,97(3H,dd,J=3Гц, 7Гц), 1,56(3H,d,J=7Гц), 2,1-2,5(6H,m), 2,5-2,8(2H,m),2,87(1H,d,J=7Гц), 4,79(1H,d,J=15Гц), 4,88(1H,d,J=15Гц),5,17(1H,d,J=7Гц), 5,62(1H,s), 6,7-6,9(2H,m), 7,27(1H,s), 7,5-7,6(1H,m), 7,79(1H,s), 8,05(1H,s)

Продолжение таблицы 6

Номер примера	Полученное соединение							Спектр ЯМР для ¹ H(CDCl ₃)	Номер примера	
	R ¹	R ²	X	m	n	Абсолютная конфигурация				Ar
						*1	*2			
9	H	C ₅ H ₁₁	N	2	2	R	R	0,88(3H,t,J=7Гц), 0,97(3H,dd,J=7Гц, 4Гц), 1,2-1,4(6H,m), 1,9-2,0(2H,m),2,1-2,3(6H,m), 2,6(2H,m),2,86(1H,q,J=7Гц), 4,78(1H,d,J=15Гц), 4,88(1H,d,J=16Гц), 5,10(1H,t,J=7Гц),5,6(1H,brs), 6,7-6,8(2H,m),7,3-7,6(1H,m), 7,79(1H,s), 8,05(1H,s)	6	
10	H	Ph	N	2	2	RS	RS	0,97(3H,dd,J=3Гц,7Гц), 1,56(3H,d,J=7Гц),2,6-2,7(1H,m), 2,7-2,8(1H,m),2,91(1H,q,J=7Гц), 4,82(1H,d,J=15Гц), 4,91(1H,d,J=15Гц), 5,5(1H,brs), 6,26(1H,s), 6,7-6,8(2H,m), 7,1-7,2(3H,m), 7,3(2H,m), 7,5-7,6(1H,m), 7,79(1H,s),8,03(1H,s)	7	
11	Ph	Ph	N	2	2	R	R	1,00(3H,dd,J=7Гц),2,35(6H,s), 2,6-2,7(2H,m),2,89(1H,q,J=7Гц), 4,76-4,90(2H,dd,J=9Гц,15Гц), 6,7-6,8(2H,m),7,1-7,3(10H,m), 7,5(1H,m),7,78(1H,s),8,05(1H,s)	8	

Продолжение таблицы 6

Номер примера	Полученное соединение								Спектр ЯМР для $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$
	R^1	R^2	X	m	n	Абсолютная конфигурация		Ag	
12	H	CHCH_2	N	2	2	*1	*2	2,4-дифторфенил	0,95, 1,01(3H,каждыйdd,J=3Гц,7Гц), 1,76(2H,d), 2,1-2,2(2H,m), 2,3-2,4(2H,m), 2,66-2,77(1H,m), 2,9(1H,m), 3,0-3,3(1H,m), 4,6-5,2(3H,m), 5,51(1H,brs), 5,4-5,7(1H,m), 5,82,6,05(1H,каждыйd,j=11Гц,16Гц), 6,7-6,8(1H,m), 7,5-7,6(1H,m), 7,78(1H,s), 8,02(1H,s)
						R	R		
13	H	H	N	3	1	R	R	2,4-дифторфенил	1,02(3H,dd,J=3,7Гц), 1,5-1,8(2H,m), 2,0-2,2(2H,m), 2,3-2,5(2H,m), 2,6-2,9(3H,m), 3,15(1H,d,J=10Гц), 4,65(1H,s), 4,70(1H,s), 4,75(1H,J=15Гц), 5,53(1H,s), 6,7-6,9(2H,m), 7,5-7,6(1H,m), 7,78(1H,s), 8,04(1H,s)
14	H	CH_3	N	2	1	R	R	2,4-дифторфенил	0,90(3H,dd,J=2Гц, 7Гц), 2,43(2H,brs), 2,7-2,9(2H,m), 3,2-3,4(2H,m), 4,81(1H,d,J=15Гц), 4,86(1H,d,J=2Гц), 4,90(1H,d,J=15Гц), 6,7-6,8(2H,m), 7,4-7,5(1H,m), 7,77(1H,s), 7,95(1H,s)

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
