



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35574 (13) C2

(51) 7 C07D235/08, 403/08, 403/10, 471/04,  
257/04МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ЗАМІЩЕНОЇ ГЕТЕРОЦИКЛОМ ФЕНІЛЦИКЛОГЕКСАНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ, СУМІШІ ЇХ ІЗОМЕРІВ АБО ОКРЕМІ ІЗОМЕРИ ТА ЇХ СОЛІ

(21) 94005092

(22) 11.02.1994

(24) 16.04.2001

(31) P4304455.7

(32) 15.02.1993

(33) DE

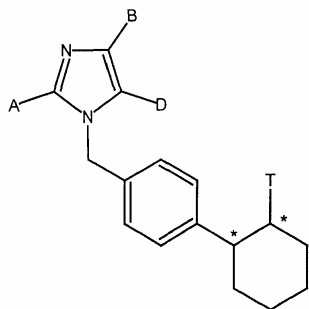
(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Ульріх Мюллер, DE, Юрген Дрессель, DE, Петер Фай, DE, Рудольф Ханко, DE, Вальтер Хюбш, DE, Томас Кремер, DE, Маттіас Мюллер-Гліманн, DE, Мартін Бойк, DE, Станіслав Кацда, DE, Штефан Вольфайл, DE, Андреас Кнорр, DE, Йоганнес-Петер Сташ, DE, Зігфрід Цайсс, DE

(73) БАЙЕР АГ, DE

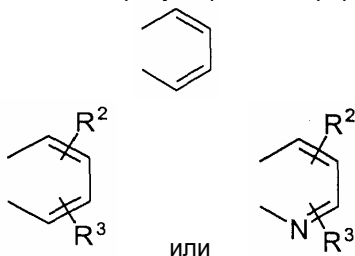
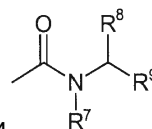
(56) EP 0407102 A1, C 07 D 495/04, 09.01.91.

(57) 1. Производные замещенной гетероциклом фенилциклогексанкарбонической кислоты общей формулы (I):

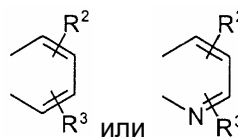
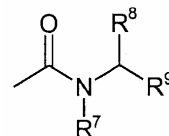


(I),

где: A - незамещенный фенил, неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1-8 атомами углерода, или циклоалкил с 3-8 атомами углерода; B и D - вместе образуют радикал формулы:

где: R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> означают неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1-8 атомами углерода,да, или галоген, при этом R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> одинаковы или различны; T - радикал формул:-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CO-NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> илигде: R<sup>4</sup> - водород, неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1-8 атомами углерода; R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> одинаковы и означают водород, R<sup>6</sup> - фенил, замещенный неразветвленным алкилом с 1-6 атомами углерода; R<sup>8</sup> - фенил, незамещенный или однократно замещенный галогеном, R<sup>9</sup> - группа формул -CH<sub>2</sub>OH, CONH<sub>2</sub> или пиридил, или тетразолил, незамещенный или замещенный трифенилметилом, смеси их изомеров или отдельные изомеры и их соли.

2. Производные замещенной гетероциклом фенилциклогексанкарбонической кислоты общей формулы (I) по п. 1, где: A - незамещенный фенил, неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1-4 атомами углерода или циклопропил; B и D - вместе означают радикал формул:

где: R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> означают метил, фтор, хлор или бром, при этом R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> одинаковы или различны; T - радикал формул:-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CO-NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> илигде: R<sup>4</sup> - водород или неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1-4 атомами углерода; R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> одинаковы и означают водород; R<sup>6</sup> - п-толил; R<sup>8</sup> - фенил, незамещенный или замещенный фтором или хлором; R<sup>9</sup> - группа формул -CH<sub>2</sub>OH, CONH<sub>2</sub> или пиридил, или тетразолил, незамещенный или замещенный трифенилметилом, смеси их изомеров или отдельные изомеры и их соли.

### 3. Производные замещенной гетероциклом фенилциклогексан карбоновой кислоты общей форму-

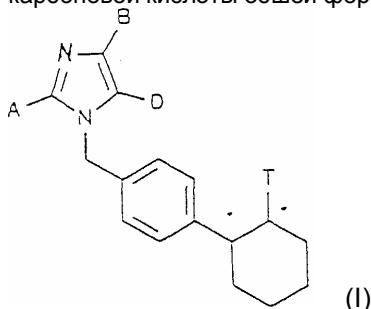
мулы (I) по пп 1, 2, представляющие собой антагонисты ангиотензина II.

Изобретение относится к новым химическим веществам, обладающим ценными фармакологическими свойствами, в частности, к производным замещенной гетероциклом фенил-циклогексан карбоновой кислоты.

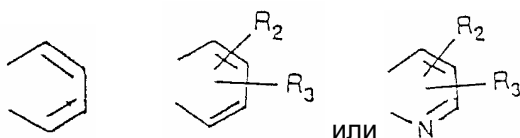
Известны производные замещенной гетероциклом фенил-циклогексан-карбоновой кислоты, которые обладают биологической активностью, в частности, проявляющих антагонистическое в отношении ангиотензина II действие (см. заявку EP 0 407 102, опубликованную 09.01.1991 г., МКИ: C 07 D 495/04).

Задачей изобретения является расширение арсенала высокоактивных производных замещенной гетероциклом фенил-циклогексан-карбоновой кислоты, проявляющих, в частности, антагонистическое в отношении ангиотензина II действие.

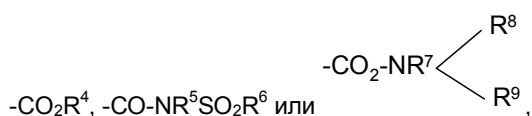
Данная задача решается предлагаемыми производными замещенной гетероциклом фенилциклогексан-карбоновой кислоты общей формулы (I):



где: А - незамещенный фенил, неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1-8 атомами углерода или циклоалкил с 3-8 атомами углерода; В и D - вместе образуют радикал формулы:



где: R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> означают неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1-8 атомами углерода, или галоген, при этом R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> одинаковы или различны; Т - радикал формул:



где: R<sup>4</sup> - водород, неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1-8 атомами углерода; тетразолил незамещенный или замещенный трифенилметилом; R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> одинаковы и означают водород; R<sup>6</sup> - фенил, замещенный неразветвленным алкилом с 1-6 атомами углерода; R<sup>8</sup> - фенил, незамещенный или однократнозамещенный галогеном; R<sup>9</sup> - группа формул -CH<sub>2</sub>-OH, -CO-NH<sub>2</sub>, или пиридил; или тетразолил, незамещенный или за-

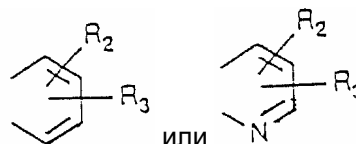
мещенный трифенилметилом, смеси их изомеров или отдельные изомеры и их соли.

В рамках настоящего изобретения предпочитают физиологически переносимые соли. Физиологически переносимыми солями новых замещенных гетероциклом фенил-циклогексан-карбоновых кислот и их производных являются их соли с минеральными кислотами, карбоновыми кислотами или сульфокислотами. Особенно предпочтительными являются, например, соли с хлористоводородной кислотой, бромисто-водородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, метансульфокислотой, этансульфокислотой, толуолсульфокислотой, бензолсульфокислотой, нафталиндисульфокислотой, уксусной кислотой, пропионовой кислотой, молочной кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, фумаровой кислотой, малеиновой кислотой или бензойной кислотой.

Физиологически переносимыми солями могут быть также соли с металлами или аммониевые соли тех предлагаемых соединений, которые содержат свободную карбоксильную группу. Особенно предпочтительными являются натриевые, калиевые, магниевые или кальциевые соли, а также аммониевые соли, которые образованы с аммиаком или органическими аминами, например, этиламино, ди- или триэтиламино, дициклогексиламином, диметиламиноэтанолом, аргинином, лизинном или этилендиамином.

В рамках настоящего изобретения предлагаемые соединения могут иметься в разных стереоизомерных формах, при этом предлагаемые соединения имеются или в виде изображения и зеркального изображения (энантимеры), или не в виде изображения и зеркального изображения (диастереомеры). Изобретение относится как к энантиомерам, так и к диастереомерам, а также к их соответствующим смесям. Как рацемические формы, так и диастереомеры можно разделять известными приемами на чистые стереоизомерные формы (см. E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, изд.-McGraw Hill, 1962).

Предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где: А - незамещенный фенил, неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1-4 атомами углерода, или циклопропил; Е - атом азота; В и D вместе означают радикал формул:



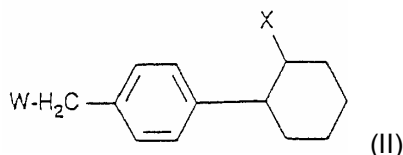
где: R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> означают метил, фтор, хлор или бром, при этом R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> одинаковы или различны; Т - радикал формул:



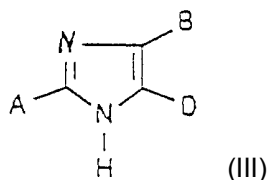
где:  $\text{R}^4$  - водород или неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1-4 атомами углерода;  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^7$  одинаковы и означают водород;  $\text{R}^6$  - п-толил;  $\text{R}^8$  - фенил, незамещенный или замещенный фтором или хлором, а  $\text{R}^9$  имеет указанное в п. 1 значение, или тетразолил, незамещенный или замещенный трифенилметилом, смеси их изомеров или отдельные изомеры и их соли.

Новые соединения вышеуказанной общей формулы (I), в частности, проявляют понижающее кровяное давление и антиатеросклеротическое действие.

Новые соединения общей формулы (I) можно, например, получать за счет того, что соединения общей формулы (II):

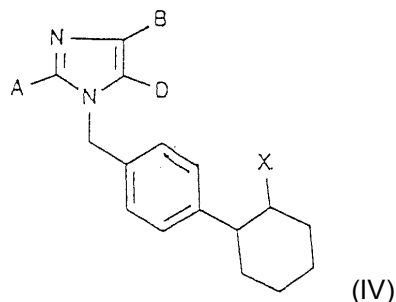


где: W - типичная удаляемая группа, как, например, хлор, бром, йод, тозилат или мезилат, предпочтительно бром; X-алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода или трифенилметил-тетразолил-1-ил, подвергают взаимодействию с соединениями общей формулы (III):

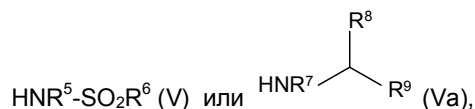


где: A, B и D имеют вышеуказанные значения; в среде инертных растворителей, в случае необ-

ходимости в присутствии основания и в атмосфере защитного газа, и получаемые при этом соединения общей формулы (IV):

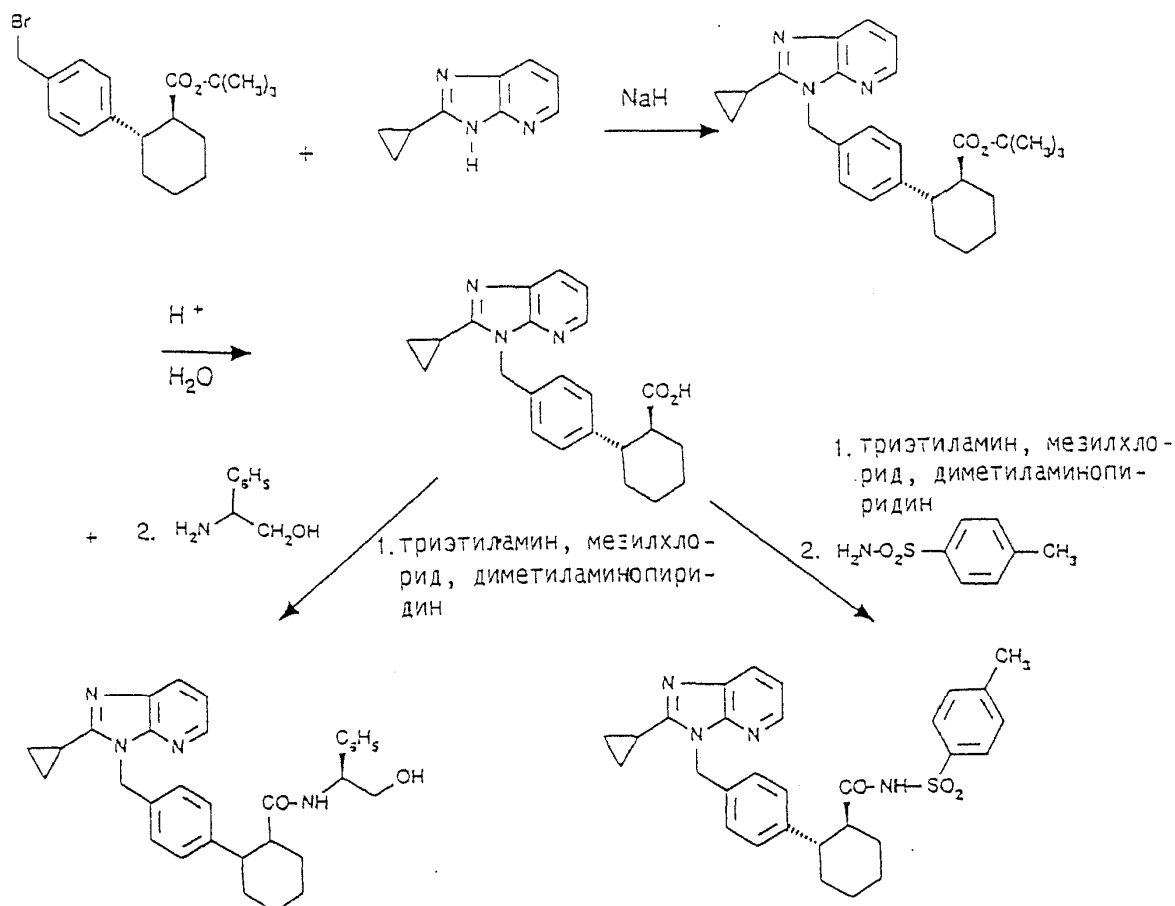


где: A, B, D и X имеют вышеуказанные значения, в случае необходимости после предварительного гидролиза и/или активации подвергают амидированию сульфонаминами или аминами общей формулы (V) и (Va):



где:  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  и  $\text{R}^9$  имеют вышеуказанные значения, в среде инертных растворителей, в случае необходимости в присутствии основания и/или вспомогательного агента, например, агента дегидратации, и в случае свободных тетразолов имеющуюся в случае необходимости трифенилметильную группу снимают известными приемами кислотами, предпочтительно трифторуксусной кислотой или соляной кислотой в среде диоксана, и, в случае необходимости, изомеры разделяют и в случае солей получаемое соединение подвергают взаимодействию с соответствующим основанием или кислотой.

Вышеупомянутый способ поясняется следующей схемой:



В качестве растворителя при осуществлении вышеописанного способа можно использовать инертные органические растворители, не изменяющиеся в условиях реакций. К ним относятся простые эфиры как, например, диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметилловый эфир гликоля, углеводороды, например, бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан, нефтяные фракции, галогенированные углеводороды как, например, дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, дихлорэтилен, трихлорэтилен или хлорбензол, или эфир уксусной кислоты, триэтиламин, пиридин, диметилсульфоксид, диметилформамид, триамид гексаметилфосфорной кислоты, ацетонитрил, ацетон или нитрометан. Кроме того, можно также использовать смеси указанных растворителей. Особенно предпочтительно используют диметилформамид и тетрагидрофуран.

В качестве оснований для осуществления вышеописанного способа пригодны известные органические и неорганические основания. Предпочтительно используют гидроокиси щелочных металлов как, например, гидроокись натрия или калия, гидроокиси щелочно-земельных металлов как, например, гидроокись бария, карбонаты щелочных металлов как, например, карбонат натрия или калия, или карбонаты щелочно-земельных металлов как, например, карбонат кальция, или алкоголяты щелочных или щелочно-земельных металлов как, например, метанолят или этанолят натрия или калия или трет.бутилат калия, или органические амины (триалкил( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )амины),

например, триэтиламин, или гетероциклы, например, 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, пиридин, диаминопиридин, метилпиперидин или морфолин. Можно использовать в качестве оснований щелочные металлы, например, натрий, или их гидриды, например, гидрид натрия. Предпочтительными являются гидрид натрия, карбонат калия, триэтиламин, пиридин и трет.бутилат калия, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен или 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан.

Обычно основание используют в количестве от 0,05 моль до 10 моль, предпочтительно 1-2 моль, в пересчете на 1 моль соединения формулы (III).

Вышеописанный способ обычно проводят при температуре от  $-80^\circ\text{C}$  до  $+100^\circ\text{C}$ , предпочтительно от  $-30^\circ\text{C}$  до  $+60^\circ\text{C}$ , и при атмосферном давлении. Однако, способ можно также осуществлять при повышенном или пониженном давлении (например, 0,5-5 бар).

В качестве оснований для осуществления гидролиза пригодны обычные неорганические основания. К ним предпочтительно принадлежат гидроокислы щелочных или щелочно-земельных металлов, такие, как, например, гидроокись лития, натрия, калия или бария, или карбонаты щелочных металлов, такие, как, например, карбонаты натрия, калия или бикарбонат натрия, или алкоголяты щелочных металлов, как, например, метанолят натрия, этанолят натрия, метанолят калия, этанолят калия или трет.бутанолят калия.

Особенно предпочтительно используют гидроокись лития, натрия или гидроокись калия.

В качестве растворителей пригодны для осуществления гидролиза вода или обычно используемые для гидролиза органические растворители. К ним предпочтительно принадлежат спирты как метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол или простые эфиры, как, например, тетрагидрофуран или диоксан, или диметилформамид, или диметилсульфоксид. Особенно предпочтительно используют спирты, как, например, метанол, этанол, пропанол или изопропанол. Кроме того, можно также использовать смеси упомянутых растворителей.

Гидролиз можно также осуществлять водными кислотами, как, например, водной трифторуксусной кислотой, водной уксусной кислотой, водной хлористоводородной кислотой, водной бромистоводородной кислотой, водной метансульфокислотой, водной серной кислотой или водной надхлорной кислотой, предпочтительно водной трифторуксусной кислотой.

Гидролиз обычно осуществляют при температуре от 0°C до +100°C, предпочтительно от +20°C до +30°C, и при атмосферном давлении. Однако, его можно также осуществлять при пониженном или повышенном давлении (например, при давлении от 0,5 до 5 бар).

При осуществлении гидролиза основание, обычно, используют в количестве от 1 до 3 моль, предпочтительно от 1 до 1,5 моль, в пересчете на 1 моль сложного эфира. Особенно предпочтительно используют молярное количество реагентов.

При проведении реакции сначала получают карбоксилаты предлагаемых соединений в качестве промежуточных продуктов, которые можно выделять. Предлагаемые кислоты получают путем обработки карбоксилатов обычными неорганическими кислотами. К ним предпочтительно принадлежат кислоты, как, например, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота или трифторуксусная кислота. При этом при получении карбоновых кислот целесообразным оказалось подкисление щелочной реакционной смеси омыления на второй стадии без выделения карбоксилатов. Затем кислоты можно выделять известными приемами. В случае основных гетероциклов путем обработки растворов карбоксилатов вышеприведенными кислотами можно также получать соли гетероциклов с неорганическими кислотами.

Амидирование и сульфонамидирование соединений общей формулы (IV) обычно осуществляют в одном из вышеуказанных растворителей, предпочтительно в тетрагидрофуране или дихлорметане.

Амидирование может протекать, в случае необходимости, через активированную стадию галогидридов, которые можно получать из соответствующих кислот путем взаимодействия с тионилхлоридом, трихлоридом фосфора, пентахлоридом фосфора, трибромидом фосфора или оксалилхлоридом.

Амидирование и сульфонамидирование обычно проводят при температуре от -20°C до

+80°C, предпочтительно от -10°C до +30°C, и атмосферном давлении.

Кроме вышеупомянутых оснований в качестве основания предпочтительно пригодны триэтиламин и/или диметиламинопиридин, 1,5-диазабицикло[3.4.0]ундецен-5 и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан.

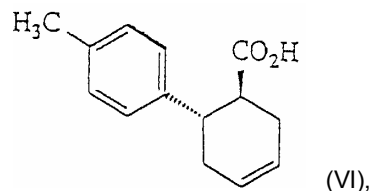
Основание используют в количестве от 0,5 моль до 10 моль, предпочтительно от 1 моль до 5 моль, в пересчете на 1 моль соединений общей формулы (IV) и (V).

В качестве связывающего кислоты агента для амидирования можно использовать карбонаты щелочных или щелочно-земельных металлов, как, например, карбонат натрия, карбонат калия, гидроокислы щелочных или щелочно-земельных металлов, как, например, гидроокись натрия или калия, или органические основания, как, например, пиридин, триэтиламин, N-метилпиперидин или бициклические амидины, как, например, 1,5-диазабицикло[3.4.0]нонен-5 или 1,5-диазабицикло[3.4.0]ундецен-5. Предпочтительно используют карбонат калия.

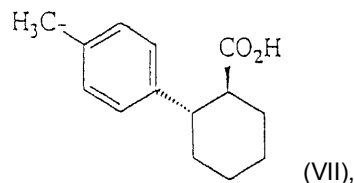
В качестве агента дегидратации пригодны карбодиимиды, как, например, диизопропилкарбодиимид, дициклогексилкарбодиимид, N-оксисукцинимид, гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида, карбонильные соединения, как, например, карбонилдиимидазол, 1,2-оксазолиевые соединения, как, например, 3-сульфонат 2-этил-5-фенил-1,2-оксазолия, ангидрид пропанфосфорной кислоты, изобутилхлороформат, гексилфторфосфат бензотриазолилокси-трис-(диметиламино)фосфония, амид сложного дифенилового эфира фосфоновой кислоты или хлор-ангидрид метансульфокислоты, в случае необходимости, в присутствии основания, как, например, триэтиламина, N-этилморфолина, N-метилпиперидина.

Связывающие кислоту агенты и агенты дегидратации обычно применяют в количестве 0,5-3 моль, предпочтительно 1-1,5 моль, на моль соответствующей карбоновой кислоты.

Большинство производных циклогексана общей формулы (II) является новым. Они могут быть получены тем, что соединения общей формулы (VI):



сначала гидрированием водородом в присутствии палладия на угле в одном из вышеприведенных растворителей, например, метаноле, переводят в соединения общей формулы (VII):



и на второй стадии, если  $T \neq$  тетразолил, этерифицируют обычными способами и если  $T =$  тетразолил, подвергают взаимодействию с хлорсульфонилизоцианатом в дихлорметане, в получаемое при этом цианосоединение вводят тетразолильную группу путем взаимодействия со смесью азидата натрия и хлорида триэтиламония в атмосфере азота в присутствии одного из вышеприведенных оснований, предпочтительно  $N,N$ -диметилформамида, путем дальнейшего взаимодействия с трифенилметилхлоридом в присутствии одного из вышеприведенных растворителей или оснований, предпочтительно дихлорметана и триэтиламина, вводят трифенилметильную группу и на последней стадии можно проводить бромирование у метиленовой группы, при необходимости в присутствии катализатора.

Восстановление двойной связи проводят при температуре от  $0^\circ\text{C}$  до  $+40^\circ\text{C}$ , предпочтительно при  $+20^\circ\text{C}$  и давлении 1-10 бар, предпочтительно 1-3 бар.

Этерификацию проводят в одном из вышеприведенных растворителей, предпочтительно толуоле и тетрагидрофуране, после описанной выше предварительной активации соответствующей карбоновой кислоты, предпочтительно через хлорангидрид, и последующего взаимодействия с соответствующим алкоholesом при температуре  $0^\circ\text{C}$  -  $+60^\circ\text{C}$ , предпочтительно при  $10^\circ\text{C}$ - $35^\circ\text{C}$  и атмосферном давлении.

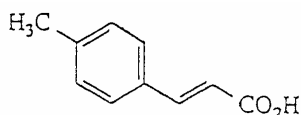
Превращение до цианосоединений и тетразолильных соединений проводил обычно при температуре кипения применяемого растворителя и атмосферном давлении.

Введение трифенилметильной группы в тетразолильное кольцо происходит обычно при  $0^\circ\text{C}$ .

Бромирование проводят предпочтительно  $N$ -бромсукцинимидом, в среде одного из вышеприведенных растворителей, предпочтительно четыреххлористого углерода, при температуре  $40^\circ\text{C}$ - $100^\circ\text{C}$ , предпочтительно  $60^\circ\text{C}$ - $90^\circ\text{C}$  и атмосферном давлении.

В качестве катализатора для бромирования пригодны, например, азобисизобутиронитрил, перекись дибензоила, предпочтительно азобисизобутиронитрил, причем катализатор используют в количестве 0,01 моль - 0,1 моль, предпочтительно 0,01 моль - 0,05 моль, в пересчете на 1 моль соединения общей формулы (VII).

Соединения общей формулы (VI) также являются новыми и могут быть получены, например, тем, что соединения общей формулы (VIII):



подвергают взаимодействию с 1,3-бутадиеном в одном из вышеуказанных растворителей, предпочтительно толуоле, в присутствии гидрохинона при температуре  $180^\circ\text{C}$ - $230^\circ\text{C}$ , предпочтительно при  $200^\circ\text{C}$ , и давлении примерно 20 бар.

Соединения общих формул (III), (V) и (VII) известны или могут быть получены известными способами.

Соединения общих формул (IV) и (VII) являются новыми и могут быть получены, например, одним из вышеописанных способов.

Соединения общей формулы (I) согласно изобретению обладают неожиданным ценным фармакологическим спектром действия.

Предлагаемые соединения имеют специфическое антагонистическое действие в отношении ангиотензина II, так как они тормозят связь ангиотензина II с рецепторами. Они подавляют сосудоуживающие и стимулирующие секрецию альдостерона эффекты ангиотензина II. Кроме того, они ингибируют пролиферацию гладких мышечных клеток.

Поэтому их можно использовать в лекарствах для лечения повышенного артериального давления и артериосклероза. Кроме того, их можно использовать для лечения коронарных заболеваний сердца, недостаточности сердца, нарушения мозговой деятельности, ишемии мозговых заболеваний, нарушения периферического кровообращения, нарушения функций почки и надпочечника, бронхоспазмические и васкулярно вызванных заболеваний дыхательных путей, ретенции натрия и отеков.

Исследование задержки индуцированного агонистами сокращения

Самок и самцов кроликов умерщвляли ударом в затылок и обескровливали, в некоторых случаях наркотизировали нембугалом (около 60-80 мг/кг внутривенно) и умерщвляли путем открытия грудной клетки. Грудную аорту вынимали, прилегающую к ней соединительную ткань удаляли, аорту подразделяли на кольцевые участки шириной 1,5 мм, каждый из которых при начальной нагрузке около 3,5 г подавали в 10 мл ванны, содержащей имеющий температуру  $37^\circ\text{C}$  аэрированный карбогеном питательный раствор Кребса/Хензелята следующего состава: 119 ммоль/л хлористого натрия; 2,5 ммоль/л дигидрата хлористого кальция; 1,2 ммоль/л дигидрогенфосфата калия; 10 ммоль/л глюкозы; 4,8 ммоль/л хлористого калия; 1,4 ммоль/л семигидрата сульфата магния и 25 ммоль/л бикарбоната натрия.

Сокращения определяли изометрически при помощи ячеек марки Статам УС2 через мостиковые усилители, сигналы преобразовывали в цифровые величины при помощи аналогового преобразователя и оценивали. Кривые по дозам агониста и действию составляли ежечасно. При этом каждую кривую составляли на основании 3-4 отдельных концентраций исследуемого соединения, которое вводили в ванну в промежутках 4 минут. После окончания составления кривой и последующих циклов промывки (16 раз в течение около 5 сек/мин вышеупомянутым питательным раствором) проводилась 28-минутная фаза покоя или инкубации, за которую, как правило, сокращения снова достигали исходного значения.

Каждая третья кривая использовалась в качестве базовой величины для оценки каждого исследуемого в дальнейших опытах соединения, которое при составлении дальнейших кривых

подавалось в ванны в повышающихся дозах, начиная с проведения периода инкубации. При

этом каждый кольцевой сегмент аорты стимулировался тем же агонистом.

Агонисты и их стандартные концентрации  
(объем аппликации на отдельную дачу = 100 мкл)

KCl	22,7; 32,7; 42,7; 52,7	ммоль/л
1-норадреналин	$3 \times 10^{-9}$ ; $3 \times 10^{-8}$ ; $3 \times 10^{-7}$ ; $3 \times 10^{-6}$	г/мл
Серотонин	$10^{-8}$ ; $10^{-7}$ ; $10^{-6}$ ; $10^{-5}$	г/мл
B-HT 920	$10^{-7}$ ; $10^{-6}$ ; $10^{-5}$	г/мл
метоксамин	$10^{-7}$ ; $10^{-6}$ ; $10^{-5}$	г/мл
ангиотензин II	$3 \times 10^{-9}$ ; $10^{-8}$ ; $3 \times 10^{-8}$ ; $10^{-7}$	г/мл

Для определения  $KT_{50}$  (концентрации, при которой исследуемое соединение вызывает 50%-ное торможение) исходили из эффекта, получаемого при 3-ей субмаксимальной концентрации агониста.

Предлагаемые соединения тормозят в зависимости от дозы индуцируемое ангиотензином II сокращение изолированной аорты кролика. Индуцированное деполяризацией калия или другими агонистами сокращение вообще не тормозилось или только слабо тормозилось при наличии высоких концентраций. Результаты опыта приведены в табл. 1.

Таблица 1

Соединение по примеру No	$KT_{50}$ (нмоль) при сокращениях, индуцированных ангиотензином II
18	260
39	220

Взаимодействие предлагаемых соединений с рецептором ангиотензина II на мембранных фракциях коры надпочечника (крупного рогатого скота)

Свежую кору надпочечника крупного рогатого скота тщательно очищали от мозгового вещества и оболочки; после чего в 0,32 М раствора сахаразы при помощи мешалки типа Ультра-турракс (фирмы Янке унд Кункель, г. Штауфен, ДФ) измельчали до крупного мембранного гомогената, который на двух стадиях центрифугирования очищали с получением мембранных фракций. Исследования по определению связывания с рецептором проводили на частично очищенных мембранных фракциях с применением радиоактивного ангиотензина II. Анализируемая среда объемом 0,25 мл содержала частично очищенные мембраны (50-80 мкг),  $^3H$ -ангиотензина II ( $3-5$  нМ), буферный раствор (50 мМ Трис, pH 7,2), 5 мМ  $MgCl_2$ , а также исследуемые соединения. После 60-минутной инкубации при комнатной температуре несвязанную радиоактивность проб отделяли при помощи влажных стекловолочных фильтров, а связанную радиоактивность спектрофотометрически определяли в сцинтиля-

ционной среде после промывки протеина холодным буферным раствором (50 мМ Трис/HCl, pH 7,4, 5% полиэтиленгликоля с молекулярным весом 6000). Данные обрабатывали при помощи компьютерных программ для получения значений  $K_i$  или  $KT_{50}$  ( $K_i$ : исправленные для используемой радиоактивности значения  $KT_{50}$ ,  $KT_{50}$ : концентрация, при которой исследуемое соединение вызывает 50%-ное торможение специфической связи радиолиганда). Результаты опытов сведены в табл. 2.

Таблица 2

Соединение по примеру No	$K_i$ (нмоль)
18	47
39	19

Исследования торможения пролиферации гладких мышечных клеток предлагаемыми соединениями

С целью определения антипролифераторного действия соединений использовались гладкие мышечные клетки, полученные из аорт крыс или свиней при помощи технической Медиа-Эксплантат (см. R. Ross. J. Cell. Biol. 50, стр. 172, 1971). Клетки высевали в пригодных чашках, содержащих, как правило, 96 углублений, и культивировали в среде 199, содержащей 7,5% телячьей эмбриональной сыворотки, 7,5% сыворотки новорожденного теленка, 2 мМ L-глутамин и 15 мМ буфера HEPES, pH 7,4, в атмосфере, содержащей 5%  $CO_2$ , при температуре  $37^\circ C$  в течение 2-3 дней. Затем клетки синхронизировали путем удаления сыворотки на 2-3 дней и затем культивировали в присутствии ангиотензина II, сыворотки и других необходимых факторов. Одновременно добавляли исследуемые соединения. Через 16-20 часов добавляли 1 мкCi  $^3H$ -тимидина и через дальнейшие 4 часа определяли включение этого вещества в ДНК клеток, осаждаемых путем обработки трихлоруксусной кислотой.

Для определения значений по  $KT_{50}$  рассчитывали концентрацию исследуемого соединения, которая при последовательном разведении ис-

следуемого соединения обеспечивает полумаксимальную задержку включения тимидина, вызываемого 10% телячей эмбриональной сывороткой.

Результаты опыта сведены в табл. 3.

Таблица 3

Соединение по примеру No	КТ50 (нмоль)
25	410
26	2
30	7
34	26
38	4
40	3

Новое активное вещество можно переводить известными приемами в обычные препараты, такие, как, например, таблетки, драже, пилюли, гранулы, аэрозоли, сиропы, эмульсии, суспензии и растворы с использованием инертных, нетоксичных, фармацевтически пригодных носителей или растворителей. При этом активное соединение должно иметься в терапевтически эффективной концентрации, например, в концентрации около 0,5-90% от веса соответствующей композиции, т.е. в количестве, достаточном для обеспечения указанной ниже дозировки.

Препараты получают; например, путем смешивания активного вещества с растворителями и/или носителями, в случае необходимости при использовании эмульгаторов и/или диспергаторов, причем, например, в случае использования воды в качестве разбавителя, органические растворители можно использовать в качестве вспомогательных растворителей.

Аппликацию осуществляют обычным образом, предпочтительно орально или парентерально, в частности, чрезъязычно или внутривенно.

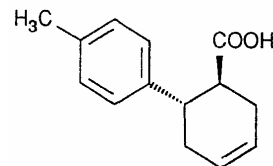
В случае парентерального применения можно использовать растворы активного вещества с применением пригодных жидких носителей.

Для достижения эффективных результатов при внутривенной аппликации целесообразно использовать активное вещество в количестве около 0,001-1 мг/кг, предпочтительно около 0,01-0,5 мг/кг веса тела, а при оральной аппликации дозировка составляет около 0,01-20 мг/кг, предпочтительно 0,1-10 мг/кг веса тела.

Но в случае необходимости может быть целесообразным применение активного вещества и в других количествах, а именно в зависимости от веса тела или вида аппликации, от индивидуального поведения к лекарству, вида препарата, момента или промежутка, когда осуществляют его аппликацию. Так, например, в некоторых случаях может быть достаточным использование активного вещества в количестве, меньшем указанного минимального количества, в то время как в других случаях активное вещество следует использовать в количестве, большим указанного максимального количества. В случае аппликации большего количества рекомендуется распределять его на несколько дневных доз.

Нижеследующие примеры поясняют получение исходных соединений для получения новых производных замещенной гетероциклом фенилциклогексан-карбоновой кислоты формулы (I).

Пример 1  
транс-6-(4-топил)-циклогексан-3-он-1-мобоновая кислота

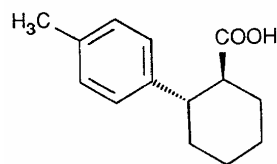


рацемат

Известным способом (см. Eng. J. Med. Chem. **11** 493 (1976)) 275 г (1,695 моль) 3-Е-(4-топил)акриловой кислоты подвергают взаимодействию с 580 мл 1,3-бутадиена (количество определено в конденсированном виде) в 480 мл толуола с добавлением 3 г гидрохинона в течение 22 часов примерно при 200°C и 20 бар. Смесь разбавляют толуолом и экстрагируют 0,5 м водной натриевой щелочью. Затем подкисляют водные фазы 1 м соляной кислотой и экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные растворы сушат над сульфатом натрия, упаривают и опять растворяют в толуоле. После кипячения в течение 15 минут в присутствии 5 г активного угля фильтруют в горячем виде и упаривают растворитель до приблизительно 120-160 мл, при 0-4°C выкристаллизовывается 124 г (573 моль) продукта. Фильтрат еще немного сгущают и опять охлаждают для дополнительной кристаллизации. При повторении этой операции выпадает в общей сложности еще 42 г (194 ммоль) продукта.

$R_f=0,39$  (смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10:1).

Пример 2  
транс-2-(4-топил)-циклогексан-1-карбоновая кислота



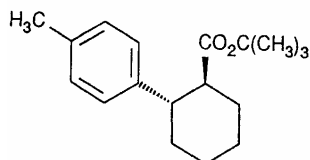
рацемат

155 г (717 ммоль) соединения по примеру 1 растворяют в 1 л метанола и обрабатывают водородом на 10 г палладия (10% на животном угле) при температуре 20°C и давлении 1 бар. Спустя 16 часов отфильтровывают катализатор и упаривают растворитель в вакууме.

Выход: 153 г (701 ммоль)  $R_f=0,38$  (смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10:1).

Пример 3  
трет.бутиловый эфир транс-2-(4-топил)-циклогексан-1-карбоновой кислоты





рацемат

## Способ А

45,8 г (184 ммоль) соединения по примеру 2 растворяют в 600 мл толуола и подвергают взаимодействию с 49,5 мл (387 ммоль) оксалилхлорида при кипячении с обратным холодильником. Спустя 2 часа отгоняют растворитель вместе с избытком реагента, для чего сырой хлорангидрид карбоновой кислоты при необходимости должен повторно смешиваться толуолом, после чего еще раз отгоняют. Полученный таким образом продукт растворяют в 500 мл тетрагидрофурана, перемешивают с 24,8 г (221 ммоль) трет.бутилата калия при 0°C и продолжают перемешивать 20 часов при 20°C. Затем прибавляют воду и диэтиловый эфир и несколько раз экстрагируют. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, упаривают и остаток очищают хроматографией на силикагеле марки 60 (продукт фирмы Мерк, DE, элюент: смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 20:1).

Выход: 39,6 г (130 ммоль)  $R_f=0,47$  (смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 10:1).

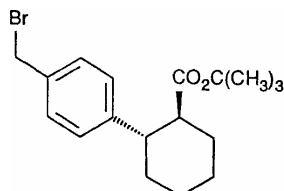
## Способ Б

20,0 г (91,6 ммоль) соединения по примеру 2 в 7 мл концентрированной серной кислоты суспендируют в 100 мл диэтилового эфира и смешивают при -30°C с 80 мл (713 ммоль) изобутена в автоклаве. Смесь нагревают в закрытом автоклаве до 20°C и реакцию осуществляют в течение 20 часов. Затем охлаждают опять до -30°C, открывают автоклав и при перемешивании реакционную смесь подают в смесь 300 мл 3 м натриевой щелочи и 400 мл диэтилового эфира при 20°C. Водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром, органический раствор сушат над сульфатом натрия и спаривают.

Выход: 23,3 г (84,9 ммоль).

## Пример 4

трет.бутиловый эфир транс-2-(4-бромметилфенил)-циклогексан-1-карбоновой кислоты



рацемат

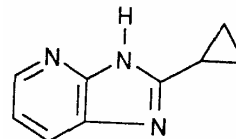
11,70 г (42,6 ммоль) соединения по примеру 3 подвергают взаимодействию с 7,59 г (42,6 ммоль) N-бромсукцинимидом и 1,4 г азобисизобутиронитрила при кипячении с обратным холодильником в 100 мл тетрахлорметана. Спустя 4 часа смесь охлаждают, отфильтровывают выпавший сукцинимид и упаривают фильтрат.

Выход: 14,2 г (40,2 ммоль).

$R_f=0,48$  (смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 10:1).

## Пример 5

6-циклопропил-имидазо[2,3-b]пиридин



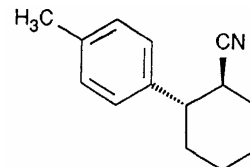
3,217 г (30 ммоль) 2,3-диаминопиридина и 2,72 г (30 ммоль) циклопропанкарбоновой кислоты перемешивают с 30 мл толилфосфорной кислоты при температуре 120°C в течение 3 часов. Реакционную смесь подают в ледяную воду, доводят гидроокисью натрия до pH=6-7 и карбонатом натрия доводят до pH 8-9. После многократной экстракции сложным этиловым эфиром уксусной кислоты объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают на заключительной стадии, в высоком вакууме. После хроматографической переработки сырого продукта (силикагель марки 60, фирмы Мерк, DE, элюент: дихлорметан и его смесь с метанолом в соотношении 50:1).

Выход: 3,01 г (19 ммоль).

$R_f=0,38$  (смесь этилацетата и метанола в соотношении 10:1).

## Пример 6

транс-2-(4-толил)-циклогексан-1-карбонитрил



рацемат

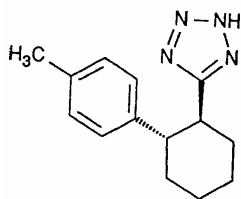
100,0 г (458,0 ммоль) соединения по примеру 2 в 1 л дихлорметана подвергают взаимодействию с 84,3 г (595,5 г) хлорсульфонилоизоцианата в 100 мл дихлорметана при кипячении в течение часа. Затем к охлаждающейся реакционной смеси прикалывают 72 мл (938,9 ммоль) N,N-диметилформамида и перемешивают 18 часов. Выливают на 350 г льда, после таяния льда разделяют фазы и экстрагируют дихлорметаном. Высушенные карбонатом калия органические фазы упаривают и остаток перегоняют. Получают 57,8 г (290,2 ммоль) продукта.

Т.кип.: 122-131°C (0,2 мбар).

$R_f=0,81$  (дихлорметан).

## Пример 7

5-[транс-2-(4-толил)-циклогексан-1-ил]тетоазол



рацемат

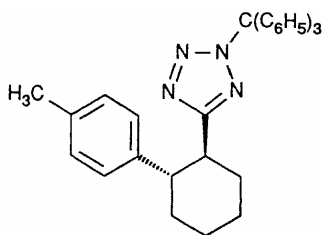
15,34 г (69,6 ммоль) соединения по примеру 6 в 230 мл безводного N,N-диметилформамида подвергают взаимодействию с 22,6 г (348 ммоль) азидата натрия и 47,9 г (348 ммоль) хлорида триэтиламония при кипячении в атмосфере азота; спустя 20 часов выливают после охлаждения в диэтиловый эфир и 1 м. серную кислоту и экстрагируют затем 10%-ной натриевой щелочью. Водную фазу при 0°C доводят до pH=1,5 с помощью 1 м. соляной кислоты и отфильтровывают выпавший осадок, промывают водой и сушат в глубоком вакууме над пятиокисью фосфора и гидроксидом натрия.

Выход: 11,2 г (46,2 ммоль).

$R_f=0,23$  (смесь дихлорметана и метанола в соотношении 20:1).

## Пример 8

5-[транс-2(4-толил)-циклогекс-1-ил]-2-трифенилметил-тетразол



рацемат

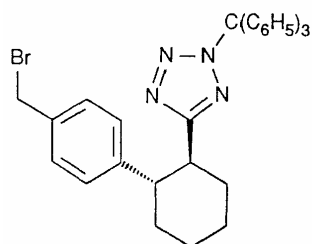
11,0 г (45,7 ммоль) соединения по примеру 7 подвергают взаимодействию с 13,4 г (48,2 ммоль) трифенилметилхлорида и 7,57 мл (54,6 ммоль) триэтиламина при 0°C в 170 мл дихлорметана. Перемешивают около 20 часов, при этом смесь нагревается до комнатной температуры. Экстрагируют диэтиловым эфиром и водной лимонной кислотой. Органические фазы сушат сульфатом натрия и упаривают.

Выход: 22,1 г (45,5 ммоль).

$R_f=0,67$  (смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 5:1).

## Пример 9

5-[транс-2-(4-бромметилфенил)-циклогекс-1-ил]-2-трифенилметил-тетразол



рацемат

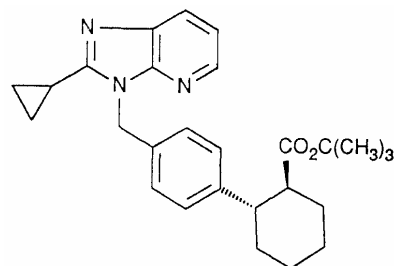
22,1 г (45,5 ммоль) соединения по примеру 8 в 300 мл тетрагидрометана подвергают взаимодействию с 8,1 г (45,5 ммоль) N-бромсукцинимидом и 0,3 г азобisisобугирионитрила при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов. Затем охлаждают до комнатной температуры и потом до 0°C и отфильтровывают осадок. Фильтрат упаривают и получают сырой продукт (26,2 г), который без дальнейшей очистки подвергают дальнейшей обработке.

$R_f=0,47$  (смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 10:1).

Нижеследующие примеры поясняют получение целевых продуктов формулы (I).

## Пример 10

Сложный трет.-бутиловый эфир транс-2-{4-[6-циклопропил-имидазо[2,3-b]-пиридин]-7-ил-метил]-фенил}-циклогексан-1-карбоновой кислоты



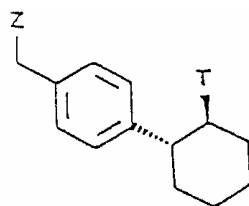
рацемат

0,90 г (5,7 ммоль) соединения примера 5 в 15 мл диметилформамида подвергают взаимодействию с 0,17 г (5,7 ммоль) гидроксида натрия (80%-го, стабилизированного парафином) при температуре 0°C. После окончания выделения водорода дополнительно перемешивают в течение 20 минут и затем добавляют каплями при температуре 0°C 2,00 г (5,7 ммоль) соединения примера 4 в 20 мл диметилформамида. При нагревании до температуры 20°C дополнительно перемешивают в течение 20 часов и затем после добавления воды экстрагируют несколько раз диэтиловым эфиром. Органическую фазу сушат сульфатом натрия, упаривают и остаток очищают хроматографией на силикагеле марки 60 (фирмы Мерк, DE, элюент: смесь петролейного эфира и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 1:1).

Выход: 0,4 г (0,9 ммоль).

$R_f=0,60$  (смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 1:2).

Аналогично примеру 10 получают сведенные в таблице 4 соединения:



Соединение примера No	Z	T	R <sub>f</sub> (элюент)*
11		-CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,16 (A)
12		-CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,50 (A)
13		-CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,21 (A)
14			0,74 (Б)
15			0,53 (Б)
16			0,50 (B)
17		CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,41 (Г)
18		CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,18 (Г)

\*

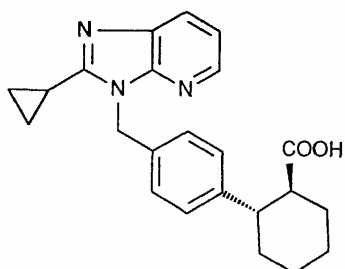
А = смесь петролейного эфира и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 4:1.

Б = смесь петролейного эфира и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 1:2.

В = смесь петролейного эфира и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 1:1.

Г = смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10:1.

Пример 19  
 транс-2-{4-[(6-циклопропил-имдазо[2,3-  
 b]пиридин-7-ил-метил)фенил]}-циклогексан-1-  
 карбоновой кислоты



рацемат

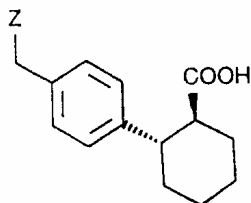
0,39 г (0,9 ммоль) соединения примера 10 в 10 мл диоксана подвергают взаимодействию с 10 мл концентрированной соляной кислоты при температуре 20°C. По истечении 18 часов доводят до pH=13 2 м. натровым щелочом и развстряхивают диэтиловым эфиром. После разделения фаз из водного раствора удаляют в вакууме остатки растворителя и при температуре 0°C доводят до pH=5 концентрированной соляной кислотой. Выпавший при этом осадок отсасывают, промывают водой и сушат в высоком вакууме над гидроокисью натрия и пятиокисью фосфора.

Выход: 0,28 г (0,7 ммоль).

R<sub>f</sub>=0,08 (смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10:1).

Аналогично примеру 19 получают сведенные в табл. 5 соединения:

Таблица 5



Соединение примера No	Z	R <sub>f</sub> (элюент)*
20		0,33 (E)
21		0,32 (B)
22		0,16 (B)
23		0,18 (A)
24		0,16 (B)

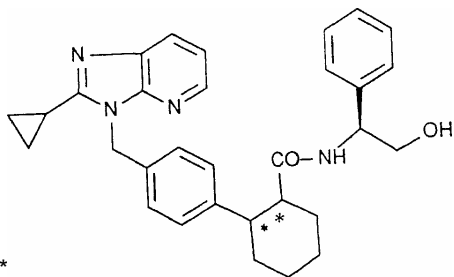
\*

E = смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10:1.

B = см. табл. 4.

## Пример 25 и 26

N[(S)фенилглицинол]амид транс-2-{4-[(6-циклопропил-имидазо[2,3-b]пиридин)-7-ил-метил]фенил}-циклогексан-1-карбоновой кислоты



транс\*

0,12 г (0,32 ммоль) соединения примера 19 в 4 мл тетрагидрофурана подвергают взаимодействию с 89,6 мкл (6,5 ммоль) триэтиламина и 26,6 мкл (0,35 ммоль) хлорангидрида метансульфо-

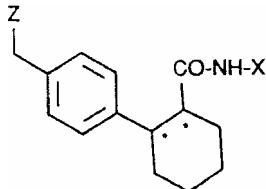
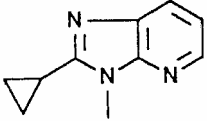
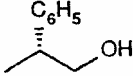
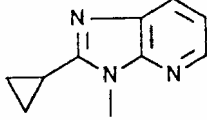
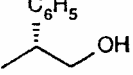
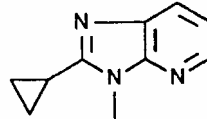
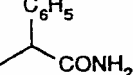
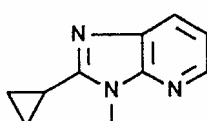
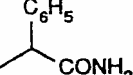
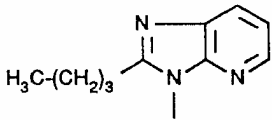
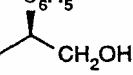
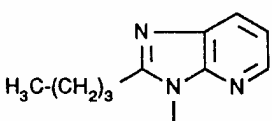
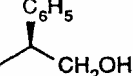
кислоты при температуре -30°C. По истечении 30 минут добавляют 52,6 мг (0,28 ммоль) (S)-фенилглицинола и 39 мг (0,32 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)-пиридина в 3 мл тетрагидрофурана и дополнительно перемешивают в течение 19 часов при нагревании до температуры 20°C. Затем смесь подают в водный раствор бикарбоната натрия и несколько раз экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты сушат над сульфатом натрия, упаривают и остаток очищают хроматографией на силикагеле марки 60 (фирмы Мерк, DE; элюент: смесь дихлорметана и метанола в соотношении 50:1).

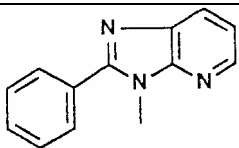
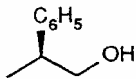
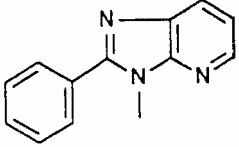
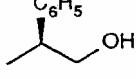
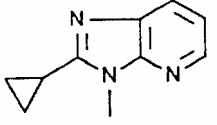
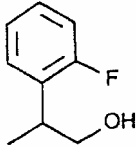
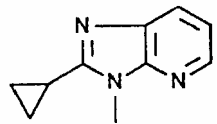
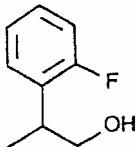
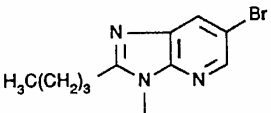
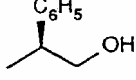
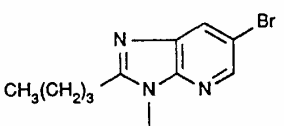
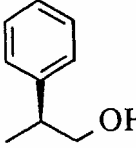
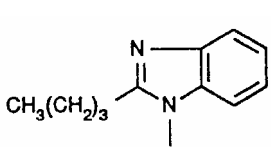
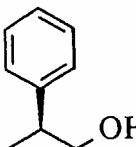
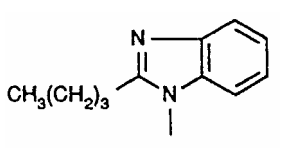
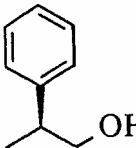
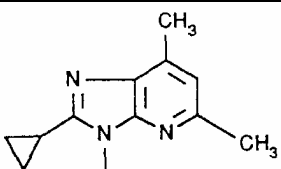
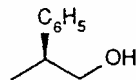
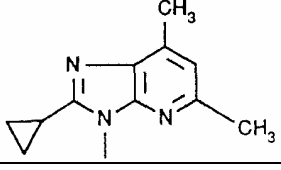
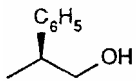
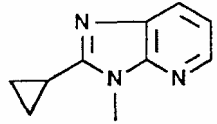
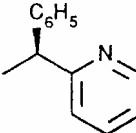
Выход: 60 мг (0,12 ммоль)/R<sub>f</sub>=0,63 (A) диастереомер А (пример 25);

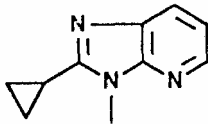
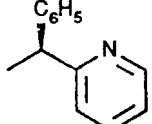
40 мг (0,08 ммоль)/R<sub>f</sub>=0,59 (A) диастереомер Б (пример 26).

Аналогично примерам 25 и 26 получают сведения в табл. 6 соединения:

Таблица 6

 *транс			
Соединение примера No	Z	X	R <sub>f</sub> (элюент)*
27			0,31 (Г)
28			0,27 (Г)
29			0,37 (Г)
30			0,32 (Г)
31			0,23 (Г)
32			0,15 (Г)

33			0,42 (Е)
34			0,40 (Е)
35			0,28 (Е)
36			0,25 (Г)
37			0,37 (Ж)
38			0,27 (Ж)
39			0,61 (З)
40			0,56 (З)
41			0,55 (З)
42			0,51 (З)
43			0,31 (Б)

44			0,21 (Б)
----	---	--	----------

\*

Б, Г = см. табл. 4.

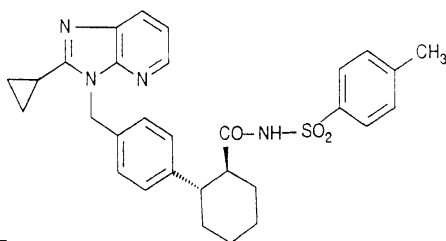
Е = смесь дихлорметана, метанола и водного концентрированного аммиака в соотношении 200:20:1.

Ж = смесь этилацетата и дихлорметана в соотношении 1:1.

З = смесь дихлорметана и этанола в соотношении 20:1.

## Пример 45

N-(4-толилсульфонил)амид транс-2{4-[(6-циклопропил-имидазо[2,3-b]пиридин)-7-ил-мелит]фенил}-циклогексан-1-карбоновой кислоты

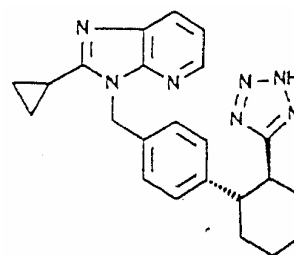


рацемат

120 мг (0,32 ммоль) соединения примера 19 в 4 мл тетрагидрофурана подвергают взаимодействию с 26,6 мкл (0,35 ммоль) хлорангидридом метансульфокислоты и 194 мкл (1,4 ммоль) триэтиламина при температуре - 20°C. По истечении двух часов к реакционной смеси добавляют 66,0 мг (0,39 ммоль) амида 4-толуолсульфокислоты и 155 мг (1,28 ммоль) 4-N,N-диметиламино)пиридина и дополнительно перемешивают в течение 20 часов. Выливают на водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют диэтиловым эфиром. Затем органическую фазу сушат над сульфатом натрия и упаривают. Путем очистки остатка хроматографией (силикагель марки 60, фирмы Мерк, DE, элюент: смесь дихлорметана и метанола в соотношении 50 : 1) получают 34 мг (0,06 ммоль) продукта.  
R<sub>f</sub>=0,45 (смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 1:8).

## Пример 46

5-[транс-2-(2-циклопропил-имидазо[2,3-b]пиридин-1-ил-метил-фенил)-циклогекс-1-ил]тетразол



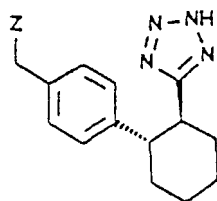
рацемат

0,64 г (1,0 ммоль) соединения примера 9 подвергают взаимодействию с 3 мл воды и 3 мл трифторуксусной кислоты в 7 мл тетрагидрофурана при температуре 20°C. По истечении двух часов разбавляют диэтиловым эфиром и экстрагируют водным натровым щелочом (pH=13). Щелочную водную фазу доводят до pH=4,5 1 м. соляной кислоты и получаемый при этом осадок отсасывают, промывают водой и сушат в высоком вакууме над гидроокисью натрия и пятиокисью фосфора.

Выход: 0,27 г (0,7 ммоль).

R<sub>f</sub>=0,35 (смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10:1).

Аналогично примеру 46 можно получать сведения в табл. 7 соединения:



Соединение приме- ра No	Z	R <sub>f</sub> (элюент)*
47		0,38
48		0,32

\* смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10:1.

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

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60x84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

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