



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42686 (13) C2

(51) 7 C07D453/02, A61K31/435

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ 3-ХІНУКЛІДИЛОВИХ ЕФІРІВ, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3-ХІНУКЛІДИЛОВИХ ЕФІРІВ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МАЄ АНТИМУСКАРИНОВУ ДІЮ, ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ АБО АСТМИ

(21) 94005520

(22) 03.09.1992

(24) 15.11.2001

(31) 9119705.3

(32) 14.09.1991

(33) GB

(86) PCT/EP92/02067, 03.09.1992

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Пітер Едвард Кросс, GB, Алан Стобі, GB

(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US

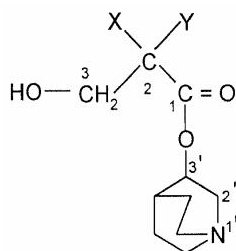
(56) US, 0483074, 27.06.1989, кл. A61K31/435.

EP, 0424021, 02.03.1994, кл. C07D453/02.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Минск: Беларусь, 1988.

Моисеенко А.М., Драган В.А., Веселовский В.В. // Успехи химии. — 1991. — Т. 60. — Вып. 6. — С. 1255-1278

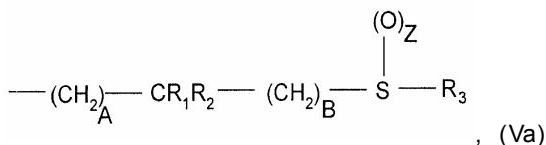
(57) 1. Производные 3-хинуклидиловых эфиров общей формулы (I):



(I)

в которой

X представляет фенильную группу и  
Y представляет группу формулы (Va):



, (Va)

в которой

A и B независимо представляют 0, 1 или 2,

Z равно 0, 1 или 2,

R1 и R2 независимо представляют водород или (C1-C4)алкильную группу, и

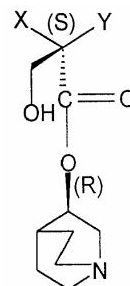
R3 представляет (C1-C4)алкильную группу или фенильную группу, или их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, обладающие антагонистической активностью по отношению к мускариновым рецепторам.

2. Соединение по п. 1, в котором R1 и R2 оба представляют водород.

3. Соединение по п. 1, в котором A равно 1, B равно 0, а R1 и R2 независимо представляют водород, метил или этил.

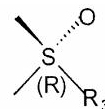
4. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором R3 представляет метильную группу.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, имеющее R-конфигурацию в положении 3' и S-конфигурацию в положении 2, формулы (IA):



(IA)

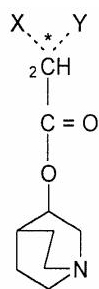
6. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором Z равно 1, имеющее R-конфигурацию по атому серы заместителя Y, причем серосодержащий фрагмент соответствует формуле:



7. Соединение по п. 1, представляющее (R)-3-хинуклидинил-(2S,RS)-2-гидроксиметил-4-(метилсульфинил)-2-фенилбутаноат или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Промежуточные сложноэфирные производные хинуклидина общей формулы (II):

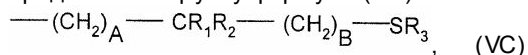
(19) UA (11) 42686 (13) C2



(II)

в которой

X представляет фенильную группу, и  
Y представляет группу формулы (VC):



в которой

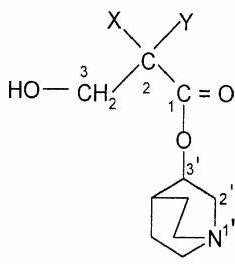
A и B независимо представляют 0, 1 или 2,  
R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляют независимо водород или  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, и

R<sub>3</sub> представляет (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкильную группу или  
фенильную группу.

9. Способ лечения хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей или астмы, **отличающийся** тем, что пациенту вводят эффективное количество соединения, охарактеризованного в любом из пп. 1-7.

10. Фармацевтическая композиция, оказывающая антимускариновое сосудорасширяющее действие и полезная для лечения хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей или астмы, содержащая активный компонент в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, **отличающаяся** тем, что в качестве активного компонента она содержит соединение, охарактеризованное в п. 1, или его фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль в эффективном количестве.

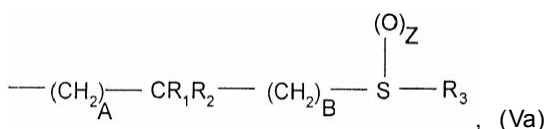
11. Способ получения производных 3-хинуклидиловых эфиров общей формулы (I):



(I)

в которой

X представляет фенильную группу, и  
Y представляет группу формулы (Va):

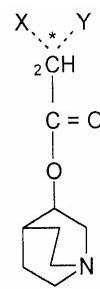


в которой

A и B независимо представляют 0, 1 или 2,  
Z равно 0, 1 или 2,

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо представляют атом водорода или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкильную группу, и

R<sub>3</sub> представляет (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкильную группу или фенильную группу,  
или их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, **отличающийся** тем, что соединение формулы (II):



(II)

в которой X и Y имеют значения, определенные выше, обрабатывают сильным основанием и полученный при этом карбанион подвергают взаимодействию с формальдегидом с получением соединения формулы (I), в которой Z равно 0, с последующим, при желании, его окислением для получения соединений формулы (I), в которой Z равно 1 или 2, и при желании, полученное соединение формулы (I) превращают в его фармацевтически приемлемую соль.

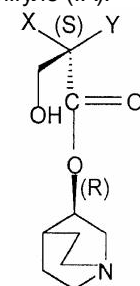
12. Способ по п. 11, **отличающийся** тем, что при проведении окисления процесс ведут с использованием надтрифторуксусной кислоты.

13. Способ по любому из пп. 11 или 12, **отличающийся** тем, что получают соединения общей формулы (I), в которой R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> оба представляют водород.

14. Способ по любому из пп. 11 или 12, **отличающийся** тем, что получают соединения общей формулы (I), в которой A равно 1, B равно 0, а R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо представляют водород, метил или этил.

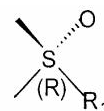
15. Способ по любому из пп. 11-14, **отличающийся** тем, что получают соединения общей формулы (I), в которой R<sub>3</sub> представляет метильную группу.

16. Способ по любому из пп. 11-15, **отличающийся** тем, что получают соединения общей формулы (I), которые имеют R-конфигурацию в положении 3' и S-конфигурацию в положении 2, которые соответствуют формуле (IA):



(IA)

17. Способ по любому из пп. 11-16, **отличающийся** тем, что получают соединения общей формулы (I), в которой Z равно 1, имеющие R-конфигурацию по атому серы заместителя Y, в которых серосодержащий фрагмент соответствует формуле:



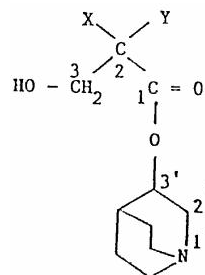
18. Способ по п. 13, **отличающийся** тем, что получают (R)-3-хинуклидинил-(2S,RS)-2-гидроксиметил-4-(метилсульфинил)-2-фенилбутаноат.

Настоящее изобретение относится к 3-хинуклидиниловым эфирам, а именно к некоторым 3-хинуклидинил 3-гидроксиметил 2-фенил- или тиенил-алканоатам, которые являются легочно-селективными антимускариновыми бронхорасширяющими средствами. Таким образом, указанные соединения особенно полезны для лечения хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей и астмы.

Под хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей понимают состояния, при которых в различной степени проявляется несколько основных прогрессирующих клиникo-патологических особенностей, а именно: воспалительное распухание стенок дыхательных путей, гипертрофия подслизистой оболочки желез и избыточный рост секреторных клеток эпителия, который приводит к повышенной секреции трудно удаляемых вязких выделений, прогрессирующему усилению необратимого бронхоспазма и ослаблению функций легких, сопровождающемуся дыхательной недостаточностью, усилению болезни и, наконец, к смерти.

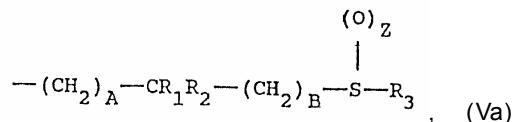
Таким образом хронические обструктивные заболевания дыхательных путей, а также астма являются болезнями, связанными с ослаблением функций легких, при которых применение антимускариновых бронхолитических средств, как известно, способствует улучшению проходимости дыхательных путей. Однако существующие средства не являются селективными по отношению к мускариновым участкам гладких мышц легких; это снижает их эффективность как бронхолитических средств и приводит к нежелательным побочным эффектам. В настоящее время известно, что в дыхательных путях существуют подтипы мускариновых рецепторов (см. B.J. Barnes, P. Minetti and J. MacIagan, TIPS, 1988, vol. p. 412); рецепторы M1 присутствуют на симпатических нервах и парасимпатических нервных узлах; рецепторы M2 присутствуют на легочных холинергических нервах (предузельные ингибирующие рецепторы), а рецепторы M3 располагаются на гладких мышцах (послеузельные рецепторы). Соединения по настоящему изобретению обычно обладают бронхолитическим воздействием при дозах, которые не оказывают заметного воздействия на ткани других органов, таких как мозг, сердце, желудочно-кишечный тракт, глаза и слюнные железы. Более того, они, как правило, проявляют селективность по отношению к послеузельным рецепторам M3 в сравнении с предузельными легочными рецепторами M2 и сердечными рецепторами M2. Можно ожидать также их терапевтическое действие на некоторые другие участки гладких мышц. Например, рассматриваемые соединения, вероятно, могут быть полезными при лечении недержания мочи.

В настоящем изобретении предлагается соединение общей формулы (I):

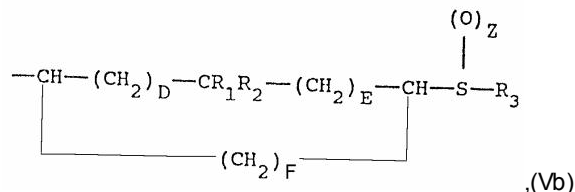


(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где X является либо (а) фенильной группой, необязательно замещенной одним или двумя заместителями, независимо выбранными из атома галогена, трифторметильной группы, (C1-C4)алкильной группы, (C1-C4)алкокси-группы, либо (б) тиенильной группой; а Y является либо (а) группой формулы (Va).



где A и B независимо равны 0, 1 или 2, либо (б) группой формулы (Vb)



где D и E независимо равны 0 или 1, а F является 0, 1 или 2, при этом D+E+F=1, 2 или 3;

Z равно 0, 1 или 2;

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо являются атомом водорода или (C1-C4)алкильной группой, или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> объединяются и образуют, совместно с атомом углерода, к которому они прикрепляются, 3- или 6-членный карбоцикл; и

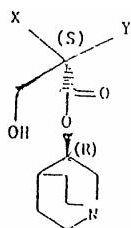
R<sub>3</sub> является (C1-C4)алкильной группой, циклоалкильной группой или фенильной или бензильной группой, необязательно содержащей от одного до трех заместителей, независимо выбранных из атома галогена, трифторметильной группы, (C1-C4)алкильной группы, (C1-C4)алкокси-группы или гидроксильной группы.

"Атом галогена" означает атом фтора, хлора, брома или иода. Алкильные и алкоксильные группы, содержащие 3 или 4 атома углерода, могут иметь прямую или разветвленную цепочку.

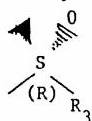
X преимущественно является незамещенной фенильной группой. В том случае, если группа Y представлена формулой (Va), то R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> предпочтительно являются атомом водорода или, если A=1 и B=0, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> преимущественно независимо являются атомом водорода, метильной группой или этильной группой. R<sub>3</sub> предпочтительно является метильной группой.

Соединения формулы (I) содержат два асимметрических центра – в позициях, обозначенных 2

и 3' в приведенной выше формуле (I). Если  $R_1$  и  $R_2$  различаются, то соединения имеют третий асимметрический центр при атоме углерода, к которому присоединяются заместители  $R_1$  и  $R_2$ , а если  $Z=1$ , то образуется четвертый асимметрический центр при атоме серы. Все диастереометры, независимо от того, выделены они или нет, входят в объем притязаний по настоящему изобретению. Предпочтительными соединениями являются тем не менее 3R - хинуклидильные эфиры. Кроме того, в том случае, если углеводородный фрагмент группы Y, прикрепленной к атому углерода в положении 2, имеет, по крайней мере, два атома углерода, то преимущественной конфигурацией атома углерода в положении 2 является конфигурация S. Таким образом, предпочтительными соединениями являются (2S, 3'R)-3-хинуклидильные эфиры, которые можно представить в следующем виде

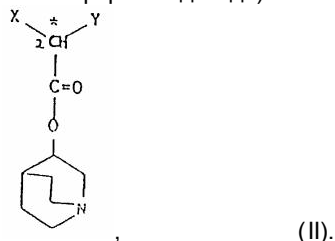


Если  $Z=1$ , то предпочтительной конфигурацией атома серы является конфигурация R, и в таком случае фрагмент, содержащий атом серы, можно представить в следующем виде



Наиболее предпочтительным индивидуальным соединением по настоящему изобретению является (R)-3-хинуклидинил (2S,  $R_S$ )-2-гидроксиметил-4-(метилсульфинил)-2-фенилбутаноат.

Соединения формулы (I), в которых Z равно 0, могут быть получены при взаимодействии эфира формулы (II) с сильным основанием, таким как ди-изо-пропиламид лития или калия, трет-бутоксид калия или гидрид натрия, с образованием карбаниона и последующей реакцией этого карбаниона с формальдегидом. Формальдегид обычно вводят в реакцию в газообразном состоянии или в виде параформальдегида (который в растворе распадается с выделением формальдегида).



Предпочтительными являются следующие методики.

По одной из них эфир (II) взаимодействует в течение нескольких часов с ди-изо-пропиламидом лития в тетрагидрофуране при температуре приблизительно  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционной смеси дают затем медленно нагреться до комнатной температуры и в течение этого времени непрерывно пропускают

через раствор газообразный формальдегид, который генерируют, например, нагреванием параформальдегида.

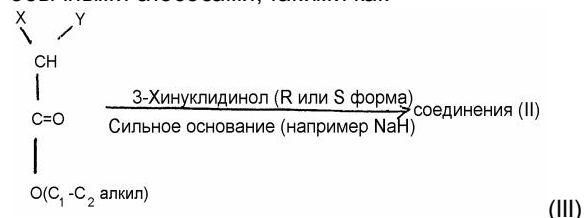
По другой методике гидрид натрия, эфир (II) и параформальдегид взаимодействуют в диметилформамиде при температуре, близкой к комнатной.

Предпочтительными являются такие соединения (I), у которых конфигурацией у атома углерода в положении 3' соответствует конфигурации R, и такие соединения лучше всего получать, начиная с эфира (II), имеющего конфигурацию R у атома углерода в положении 3' формулы (II). Аналогично 3S-хинуклидинильные эфиры могут быть получены из эфиров (II), имеющих конфигурацию S у атома углерода в положении 3'.

Обычно наиболее удобно исходить из 2RS форм эфиров (II), даже если целевым соединением является не 2RS форма, а 2R или 2S. В этом случае в итоге получается смесь диастереомеров соединения (I), и, если необходимо, их можно разделить на 2R или 2S формы обычными способами, такими как хроматография. Как указывалось ранее, в общем случае, когда углеводородный фрагмент в заместителе Y содержит, по крайней мере, два атома углерода, предпочтительными являются (2S, 3'R) формы соединения (I).

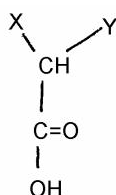
Соединения формулы (I), в которых  $Z=1$  или 2, могут быть получены окислением соответствующих соединений, в которых  $Z=0$ . Подходящим окислительным агентом является надтрифторуксусная кислота. Один из способов заключается в том, что раствор надтрифторуксусной кислоты в растворе трифторуксусной кислоты добавляют при низкой температуре, такой как  $-10^\circ\text{C}$ , к соединению, растворенному в трифторуксусной кислоте, а затем смеси дают нагреться до комнатной температуры, и по окончании реакции растворитель упаривают. Целевое соединение получают, экстрагируя его из остатка растворителем. Если требуется получить сульфонильное производное ( $Z=2$ ), то можно использовать избыток надтрифторуксусной кислоты, если же требуется получить сульфинильное производное ( $Z=1$ ), то следует использовать стехиометрическое количество надтрифторуксусной кислоты и поддерживать низкую температуру. Обычно получают смесь:  $R_S$  и  $S_S$  стереомеров сульфинильного производного, которые можно разделить обычными способами, такими как хроматография.

Исходные соединения (II) также являются частью настоящего изобретения. Их можно получить обычными способами, такими как



Реакцию обычно проводят, кипячением реагентов с обратным холодильником в органическом растворителе, таком как толуол. Соединения (III) наиболее удобно использовать в форме RS производных и предпочтительно в виде метилового эфира.

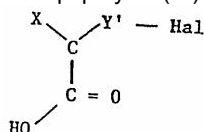
По другому способу соединение по формуле (IIIa)



можно превратить в соответствующий ацил галогенид, например, по реакции с оксалил хлоридом в хлороформе, и полученное галогенпроизводное вводят в реакцию с 3-хинуклидином с образованием соединения формулы (II).

Обычно вещества формулы (III) можно приготовить по реакции кислоты формулы  $\text{X-CH-COOH}$  с соединением формулы  $\text{Y-Hal}$ , где Hal обозначает атом хлора, брома или йода, в присутствии сильного основания, такого как ди-изо-пропиламид лития, в безводном растворителе, таком как тетрагидрофуран, с последующими подкислением и получением соединения формулы  $\text{X-CH(COOH)-Y}$ . Полученное соединение можно далее превратить в соответствующий эфир формулы (III) обычными способами, например, взаимодействием с метанолом или этанолом в присутствии серной кислоты.

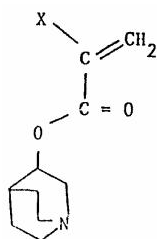
По еще одному способу получения соединения формулы (III) тиол формулы  $\text{R}_3\text{-SH}$  взаимодействует с кислотой формулы (IV)



(IV)

где  $\text{Y}'$  обозначает углеводородный фрагмент группы  $\text{Y}$  в формуле (I), а Hal является атомом хлора, брома или йода, обычно в присутствии сильного основания, такого как гидрид натрия, с последующей этерификацией.

В том случае, если  $\text{Y}$  обозначает группу  $-\text{CH}_2\text{-S-R}_3$ , то соединение формулы (II) можно также получить по реакции соединения формулы  $\text{R}_3\text{-SH}$  с соединением формулы (V) в присутствии сильного основания:



(V)

Соединение формулы (II) можно затем обработать формальдегидом и основанием с получением соединения формулы (I).

Селективность соединения как антагонистов мускаринового рецептора определяют следующим образом.

Обезглавливают мужские особи морских свинок, извлекают подвздошную кишку, трахею, мочевой пузырь и правое предсердие и суспендируют в растворе Кребса под нагрузкой 1 г при температуре 30°C, азерируя смесь 95% кислорода и 5% углекислого газа. Сжатия подвздошной кишки, моче-

вого пузыря и трахеи регистрируют с использованием изотонического (повздошная кишка) или изометрического преобразователя (мочевой пузырь и трахея). Частоту сокращений самопроизвольно пульсирующих двойных предсердий выводят на основании изометрической записи сокращений.

Кривые зависимости от дозы по отношению к карбахолу строят при времени контакта 1-5 минут для каждой дозы агониста до тех пор, пока не наблюдается максимальная ответная реакция. Ванну с помещенными в нее органами дренируют и наполняют свежим раствором Кребса, содержащим минимальную дозу испытуемого соединения. В течение 20 минут дают испытуемому соединению равновесно распределиться в тканях и повторяют построение кривых зависимости от дозы агониста до тех пор, пока не будет наблюдаться максимальная ответная реакция. Ванну с органами дренируют, вновь заполняют свежим раствором Кребса, содержащим вторую концентрацию испытуемого соединения, и повторяют описанную процедуру. Обычно для каждого типа тканей проводят измерения для трех концентраций испытуемого соединения.

Отрицательный логарифм молярной концентрации ( $\text{pA}_2$ ) испытуемого соединения, которое требует удвоения концентрации агониста для получения первоначальной ответной реакции, определяют по методу Шилда (Arunlakshana and Schild, Brit. J. Pharmacol, 1959, vol. 14, pp. 48-58). Используя приведенную выше фармакологическую методику, определяют селективность тканей по отношению антагонистов мускаринового рецептора.

Активность в отношении сужения просвета бронхов, вызываемого агонистом или бронхостеноза нервного характера, или в отношении сокращаемости кишки или мочевого пузыря в сравнении с изменениями частоты сердцебиения определяют у анестезированной собаки, кошки или морской свинки. Активность при оральном введении исследуют у находящейся в сознании собаки, определяя воздействие соединения на функционирование легких, сердечный ритм, диаметр зрачка и подвижность кишки (пищеварительного канала).

Сродство соединений по отношению к другим холинэргическим участкам исследуют у мышей после внутривенной или внутрибрюшинной инъекции. Так, определяют дозу, которая вызывает увеличение зрачка вдвое, а также дозу, которая ингибирует на 50% слюноотделение и реакции дрожи (трепетания) на введенный внутривенно оксотреморин.

Селективность соединений в отношении легочных постсинаптических в сравнении с предсинаптическими мускариновыми рецепторами в анестезированных морских свинках и кошках можно оценить, используя следующую методику. Ацетилхолин, выделяемый под действием нервной стимуляции, активирует постсинаптические мускариновые рецепторы M3, что приводит к сокращению гладких мышц дыхательных путей и, кроме того, активируют предсинаптические ауторецепторы, которые ингибируют дальнейшее выделение медиатора. Исследования на животных показывают, что эти легочные предсинаптические муска-

риновые ауторецепторы представляют собой подтип M2 (Barnes et al., 1989). Неселективные средства, такие как бромид ипратропия ингибируют оба участка, что приводит, в случае передаваемых по нервам импульсов, к усилению выделения медиатора, которое может преодолеть блокаду постсинаптического рецептора. Опубликованные в литературе сведения показывают, что бромид ипратропия может фактически усиливать вызываемый блуждающим нервом бронхостеноз у анестезированных морских свинок (Fryer and MacLagan, Eur. Jou. Pharmacol., 1987, vol. 139, pp. 187-191). Таким образом, влияние испытуемых соединения на предсинаптические постсинаптические мускариновые участки можно определить в условиях *in vivo*, сравнивая воздействие на нервно-стимулированные отклики с воздействием на отклики, вызванные экзогенным введением ацетилхолина.

Например, было найдено, что соединение примера 29 подавляет в одинаковом интервале доз бронхостеноз у анестезированных морских свинок, вызванных как ацетилхолином, так и блуждающим нервом. Этот результат отличается от действия бромида ипратропия, который значительно менее активен по отношению к бронхостенозу, вызванному блуждающим нервом, чем к бронхостенозу, вызванному введением ацетилхолина. Далее при дозах бромида ипратропия менее 1 мг/кг фактически усиливается бронхостеноз, вызываемый блуждающим нервом, что подтверждает его предсинаптическое действие.

Аналогичные результаты получены с использованием соединения примера 29 и в случае анестезированной кошки. Животным предварительно вводят пропранолол, поскольку высокий симпатический тонус при анестезии хлоралозой может противостоять усилению бронхостеноза, вызываемого блуждающим нервом. Проведенные испытания показывают, что в дополнение к своей высокой активности соединения примера 29, в отличие от бромида ипратропия, не приводит к прерыванию контроля за выделением медиатора как у морской свинки, так и у кошки. Это подтверждает показанную в условиях *in vivo* селективность этого соединения в отношении M3 в сравнении с M2 мускариновыми рецепторами.

В результате такой селективности в отношении и постсинаптических, в сравнении с предсинаптическими мускариновыми рецепторами соединения настоящего изобретения должны быть более эффективными бронхолитическими средствами в случае болезней органов дыхания, чем бромид ипратропия.

Кислотно-аддитивные соли (соли присоединения кислот) соединений формулы (I) могут быть получены обычным способом путем обработки раствора или суспензии свободного основания формулы (I) приблизительно одним химическим эквивалентом фармацевтически приемлемой кислоты. Для выделения полученных солей используют обычные методы концентрирования и перекристаллизации. Примерами подходящих кислот являются уксусная кислота, молочная кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, коричная кислота, фумаровая кислота, серная кислота, фосфорная кислота,

хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, сульфаминовая кислота, сульфоновая кислота, такая как метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота и аналогичные кислоты.

При лечении различных рассмотренных выше состояний соединения формулы (I) можно назначать субъекту, который нуждается в лечении, обычными способами, в том числе орально, в виде аэрозолей или сухих порошковых составов для ингаляции. Соединения обладают способностью к проникновению через желудочно-кишечный тракт и, таким образом, можно использовать составы, предусматривающие медленное выделение активного вещества.

В общем случае терапевтически эффективная оральная доза активного соединения формулы (I) составляет от 0,01 до 1 мг/кг веса тела пациента, преимущественно от 0,1 до 0,5 мг/кг. На практике врач определяет реальную дозу, которая наиболее подходит индивидуальному пациенту в зависимости от возраста, веса и реакции на лекарство конкретного пациента. Приведенные выше дозы являются примерами для общих случаев, однако могут быть индивидуальные случаи, когда потребуются большие либо меньшие дозы, и они также входят в объем притязаний по настоящему изобретению.

Хотя соединения настоящего изобретения можно назначать индивидуально, их обычно вводят в смеси с фармацевтическим носителем, выбранным в зависимости от предполагаемого пути введения и обычной фармацевтической практики. Например, оральное назначение можно осуществить в виде таблеток, содержащих такие наполнители как крахмал или лактоза, в виде капсул как самостоятельно, так в смеси с наполнителями, в виде аэрозолей или сухих порошков для ингаляции или в виде эликсиров или суспензий, содержащих ароматизирующие вещества.

Следующей целью изобретения является фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

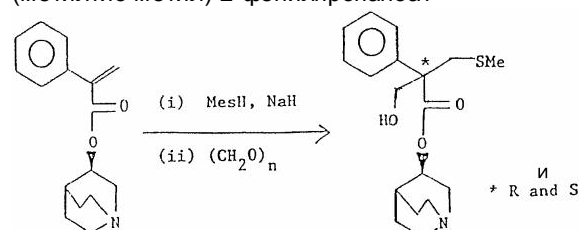
Изобретение включает также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль для использования в качестве лекарственного средства.

Изобретение далее включает использование соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей или астмы.

Получение соединений по настоящему изобретению поясняется следующими примерами.

#### Пример 1

(R)-3-Хинуклидинил (R и S)-3-гидрокси-2-(метилтио-метил)-2-фенилпропаноат



Гидрид натрия (2 мг, 80%-ная дисперсия в масле) добавляют к смеси (R)-3-хинуклидинил-2-фенилакрилата (см. Методика 1) (1,03) и метантиола (2 мл 10% вес/об раствора в хлороформе) в хлороформе (8 мл). Через 1 час смесь упаривают, остаток растворяют в диметилформамиде (2,5 мл) и добавляют его к предварительно перемешанной (в течение 5 минут) смеси параформальдегида (240 мг) и гидрида натрия (1 мг 80%-ной дисперсии в масле) в диметилформамиде (10 мл). Через два часа выливают полученную массу в смесь воды и этилацетата. Органический слой отделяют, моют водой, сушат над сульфатом магния и упаривают, а полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле градиентным элюированием смесью хлороформа и метанола (0→10%) и аммиаком (0→1%). Собирают нужные фракции и упаривают, получая два указанных выше соединения в виде белых твердых веществ неопределенной конфигурации по атому углерода в положении 2.

Диастереомер 1 (имеет большее значение R<sub>f</sub> на тонкослойной хроматограмме) (0,27 г, 40%, считая на единичный изомер), т.пл. 143-145°C.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 64,07 H, 7,35 N, 4,25

Вычислено для

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 64,44 H, 7,51 N, 4,18

Диастереомер 2 (имеет меньшее значение R<sub>f</sub> на тонкослойной хроматограмме) (0,17 г, 25%, считая на единичный изомер), т.пл. 122-123°C.

Элементный анализ, %:

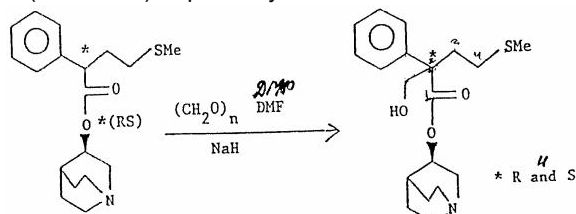
Найдено: C, 64,23 H, 7,39 N, 4,25

Вычислено для

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 64,44 H, 7,51 N, 4,18

Пример 2

(R)-3'-Хинуклидинил (R и S)-2-гидроксиметил-4-(метилтио)-2-фенилбутаноат



Гидрид натрия (3x20 мг, в виде 80%-ной суспензии в масле) добавляют в течение 1 час к смеси (R)-3-хинуклидинил (RS)-4-(метилтио)-2-фенилбутаноата (см. Получение 2 (методику 2) (22 г) и параформальдегида (6, 2 г) в диметилформамиде (90 мл) при комнатной температуре. Через 2 час при 0°C добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) и полученную смесь упаривают. Остаток выливают в смесь этилацетата и воды, органический слой отделяют, моют водой, сушат над сульфатом магния и упаривают, а полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле градиентным элюированием смесью хлороформа и метанола (0→10%) и аммиаком (0→1%). Собирают нужные фракции и упаривают, получая два указанных выше соединения в виде белых твердых веществ с указанной конфигурацией по атому углерода в положении 2.

Диастереомер 1 (конфигурация R) (4 г, 33%, считая на единичный изомер), т.пл. 109-110°C.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 65,60 H, 7,92 N, 4,01

Вычислено для

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 65,29 H, 7,79 N, 4,01

Диастереомер 2 (конфигурация S) (4,4 г, 37%, считая на единичный изомер), т.пл. 134-135°C.

Элементный анализ, %:

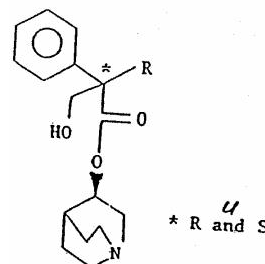
Найдено: C, 65,09 H, 7,84 N, 3,94

Вычислено для

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 65,29 H, 7,79 N, 4,01

Примеры 3-9

Следующие примеры соединений общей формулы

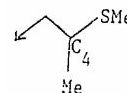


приведенные в табл. 1, получают по методикам, аналогичным приведенным в примере 2, гидроксиметилированием соответствующих образом замещенного (R)-3-хинуклидинилового эфира. Индивидуальные экспериментальные отличия указаны в таблице. Термин "диастереомеры 1 и 2" указывает на их относительное положение на тонкослойной хроматограмме.

Таблица 1

Пример 3

Значение R:



Синтез исходного соединения см. Методику 3.

Экспериментальные различия:

Реакцию прерывают добавлением 2N раствора соляной кислоты. При хроматографировании используют смесь этилацетат/эфир/диэтиламин/метанол (50:50:5:5). Каждый диастереомер (по атому углерода в положении 2) содержит смесь 50:50 соединений, отличающихся конфигурацией атома углерода в положении 4.

Аналитические данные:

Диастереомер 1 - твердое вещество белого цвета с т.пл. 141-143°C.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 65,86 H, 8,12 N, 3,86

Вычислено для

C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 66,08 H, 8,04 N, 3,85

Диастереомер 2 - твердое вещество белого цвета с т.пл. 100-102°C.

Элементный анализ, %:

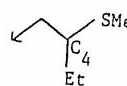
Найдено: C, 65,91 H, 7,88 N, 4,00

Вычислено для

C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 66,08 H, 8,04 N, 3,85

Пример 4

Значение R:



Синтез исходного соединения см. Методику 5.  
Экспериментальные различия:  
Реакцию прерывают добавлением 2N раствора соляной кислоты.

При хроматографировании используют смесь этилацетат/эфир/диэтиламин/ метанол (50:50:5:5). Каждый диастереомер (по атому углерода в положении 2) содержит смесь 50:50 соединений, отличающихся конфигурацией атома углерода в положении 4.

Аналитические данные:

Диастереомер 1 - твердое вещество белого цвета с т.пл. 157-159°C.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 66,98 H, 8,41 N, 3,92

Вычислено для

$C_{21}H_{31}NO_3S$ : C, 66,80 H, 8,28 N, 3,71

Диастереомер 2 - твердое вещество белого цвета с т.пл. 89-91°C.

Элементный анализ, %:

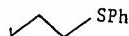
Найдено: C, 66,95 H, 8,01 N, 3,87

Вычислено для

$C_{21}H_{31}NO_3S$ : C, 66,80 H, 8,28 N, 3,71

Пример 5

Значение R:



Синтез исходного соединения см. Методику 6.

Экспериментальные различия:

Диметилформамид упаривают из реакционной смеси без прерывания реакции. При хроматографии в качестве элюента используют смесь хлороформ/метанол (0→15%) и водный раствор аммиака (0→1,5%).

Аналитические данные:

Диастереомер 1 - твердое вещество белого цвета с т.пл. 105-106°C.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 69,76 H, 7,13 N, 3,26

Вычислено для

$C_{24}H_{29}NO_3S$ : C, 70,04 H, 7,10 N, 3,40

Диастереомер 2 - твердое вещество белого цвета с т.пл. 138-139°C.

Элементный анализ, %:

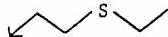
Найдено: C, 69,77 H, 7,13 N, 3,24

Вычислено для

$C_{24}H_{29}NO_3S$ : C, 70,04 H, 7,10 N, 3,40

Пример 6

Значение R:



Синтез исходного соединения см. Методику 7.

Экспериментальные различия:

Реакционную массу выливают в смесь воды и этилацетата.

Аналитические данные:

Диастереомер 1 - твердое вещество белого цвета с т.пл. 114-115°C.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 65,98 H, 8,00 N, 3,85

Вычислено для

$C_{20}H_{29}NO_3S$ : C, 66,08 H, 8,04 N, 3,85

Диастереомер 2 - твердое вещество белого цвета с т.пл. 149-141°C.

Элементный анализ, %:

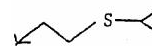
Найдено: C, 65,22 H, 7,96 N, 3,83

Вычислено для

$C_{20}H_{29}NO_3S$ : C, 66,08 H, 8,04 N, 3,85

Пример 7

Значение R:



Синтез исходного соединения см. методику 8.

Экспериментальные различия:

Реакционную массу выливают в смесь воды и этилацетата.

Аналитические данные:

Диастереомер 1 - твердое вещество белого цвета с т.пл. 137-138°C.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 66,57 H, 8,21 N, 3,63

Вычислено для

$C_{21}H_{31}NO_3S$ : C, 66,80 H, 8,28 N, 3,71

Диастереомер 2 - твердое вещество белого цвета с т.пл. 153-154°C.

Элементный анализ, %:

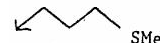
Найдено: C, 66,58 H, 7,81 N, 3,66

Вычислено для

$C_{21}H_{31}NO_3S$ : C, 66,80 H, 8,28 N, 3,71

Пример 8

Значение R:



Синтез исходного соединения см. Методику 9.

Экспериментальное различия:

Реакционную массу выливают в смесь воды и этилацетата.

Аналитические данные:

Диастереомер 1 - твердое вещество белого цвета, с т.пл. 109-110°C.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 66,13 H, 8,01 N, 3,88

Вычислено для

$C_{20}H_{29}NO_3S$ : C, 66,08 H, 8,04 N, 3,85

Диастереомер 2 - твердое вещество белого цвета с т.пл. 125-126°C.

Элементный анализ, %:

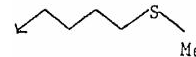
Найдено: C, 65,69 H, 7,97 N, 3,89

Вычислено для

$C_{20}H_{29}NO_3S$ : C, 66,08 H, 8,04 N, 3,85

Пример 9

Значение R:



Синтез исходного соединения см. Методику 10.

Экспериментальные различия:

Реакционную массу выливают в смесь воды и этилацетата.

Аналитические данные:

Диастереомер 1 - твердое вещество белого цвета с т.пл. 109-110°C.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 66,49 H, 8,08 N, 3,54

Вычислено для

$C_{21}H_{31}NO_3S$ : C, 66,80 H, 8,28 N, 3,71

Диастереомер 2 - твердое вещество белого цвета с т.пл. 109-110°C.



Элементный анализ, %:

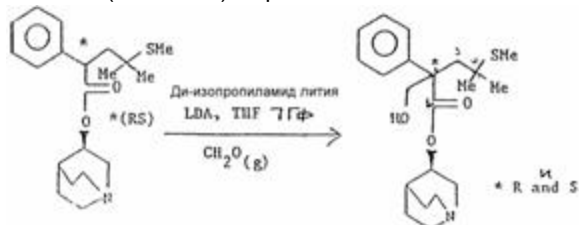
Найдено: C, 66,57 H, 8,09 N, 3,69

Вычислено для

$C_{21}H_{31}NO_3S$ : C, 66,80 H, 8,28 N, 3,71

Пример 10

(R)-3-хинуклидинил (R и S)-3-гидроксиметил-4-метил-4-(метилтио)-2-фенилпентаноат



Ди-изо-пропиламид лития (5,7 мл 1,5 М раствора в циклогексане) добавляют при  $-78^{\circ}\text{C}$  к раствору (R)-3-хинуклидинил (RS)-4-метил-4-(метилтио)-2-фенилпентаноата (см. Методику 4) (2,7 г) в тетрагидрофуране (50 мл). Через 2 час дают смеси медленно нагреться до комнатной температуры и в течение этого времени непрерывно пропускают газообразный формальдегид (генерируют нагреванием параформальдегида (1,5 г) в токе азота). Затем добавляют насыщенный раствор хлорида аммония и продукт экстрагируют этилацетатом. Органические вытяжки сушат над сульфатом магния и упаривают при пониженном давлении, а остаток очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь этилацетат: диэтиламин: метанол (50:50:5:5). Собирают нужные фракции и упаривают, получая два указанных выше соединения в виде белых твердых веществ, неопределенной конфигурации по атому углерода в положении 2.

Диастереомер 1 (имеет большее значение  $R_f$  на тонкослойной хроматограмме) (0,35 г, 24%, считая на единичный изомер), т.пл.  $179-180^{\circ}\text{C}$ .

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 66,56 H, 8,37 N, 3,49

Вычислено для

$C_{21}H_{31}NO_3S$ : C, 66,80 H, 8,28 N, 3,71

Диастереомер 2 (имеет меньшее значение  $R_f$  на тонкослойной хроматограмме) (0,31 г, 21%, считая на единичный изомер), т.пл.  $135-137^{\circ}\text{C}$ .

Элементный анализ, %:

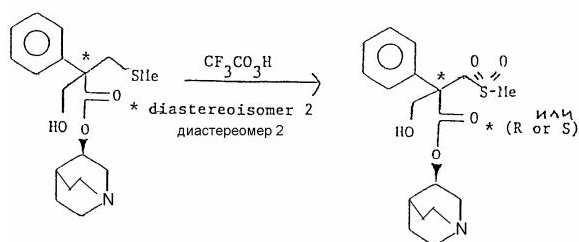
Найдено: C, 66,48 H, 8,32 N, 3,45

Вычислено для

$C_{21}H_{31}NO_3S$ : C, 66,80 H, 8,28 N, 3,71

Пример 11

(R)-3-Хинуклидинил (R и S)-3-гидрокси-2-(метилсульфонилметил)-2-фенилпропаноат



Надтрифторуксусную кислоту (0,36 мл 3М раствора в трифторуксусной кислоте) добавляют при  $5^{\circ}\text{C}$  к раствору солянокислой соли диастереомера 2 (R)-3-хинуклидинил (R или S)-3-гидрокси-2-(метилтио-метил)-2-фенилпропаноата (см. при-

мер 1) (0,2 г) в трифторуксусной кислоте (2 мл). Смесь перемешивают в течение 1/4 час, нагревают до  $30^{\circ}\text{C}$ , перемешивают 1 час и упаривают, получая остаток, который выливают в 10%-ный водный раствор карбоната калия и экстрагируют этилацетатом. Органические вытяжки сушат над сульфатом натрия, упаривают и остаток очищают хроматографией на силикагеле градиентным элюированием смесью хлороформ/метанол (0→10%) и водным раствором аммиака (0→1%). Собирают нужные фракции и упаривают, получая целевое соединение, единственный диастереомер с неопределенной конфигурацией по атому углерода в положении 2 (90 мг, 43%) в виде вещества белого цвета с т.пл.  $136-137^{\circ}\text{C}$ .

Элементный анализ, %:

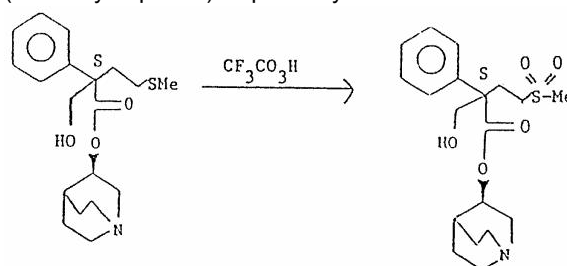
Найдено: C, 58,84 H, 6,86 N, 3,81

Вычислено для

$C_{18}H_{25}NO_3S$ : C, 58,66 H, 6,62 N, 3,65

Пример 12

(R)-3-Хинуклидинил (S)-2-гидроксиметил-4-(метилсульфонил)-2-фенилбутаноат



Надтрифторуксусную кислоту (0,36 мл 3М раствора в трифторуксусной кислоте) добавляют при  $-10^{\circ}\text{C}$  к раствору (R)-3-хинуклидинил (S)-3-гидрокси-4-(метилтио)-2-фенилбутаноата (см. пример 2) (0,189 г) в трифторуксусной кислоте (2 мл). Дают смеси нагреться до комнатной температуры, перемешивают 1 час и упаривают, получая остаток, который выливают в 10%-ный водный раствор карбоната калия и экстрагируют хлороформом. Органические вытяжки сушат над сульфатом натрия, упаривают, и остаток очищают хроматографией на силикагеле градиентным элюированием смесью хлороформ/метанол (0→10%) и водным раствором аммиака (0→1%). Собирают нужные фракции и упаривают, получая целевое соединение (0,155 г, 74%) в виде вещества белого цвета с т.пл.  $154-155^{\circ}\text{C}$ .

Элементный анализ, %:

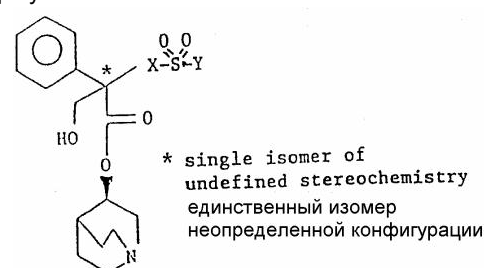
Найдено: C, 59,65 H, 7,19 N, 3,58

Вычислено для

$C_{19}H_{27}NO_5S$ : C, 59,82 H, 7,14 N, 3,67

Примеры 13-20

Следующие примеры соединений общей формулы

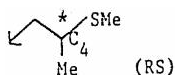


приведенные в табл. 2, получают по методикам, аналогичным приведенным в примере 12, окислением соответствующего сульфида. Исходными сульфидами с неопределенной конфигурацией по атому углерода в положении 2, каждый раз являются диастереомеры, имеющие меньшее значение R<sub>f</sub> по данным тонкослойной хроматографии в соответствующем примере. Индивидуальные экспериментальные отличия указаны в таблице.

Таблица 2

## Пример 13

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. пример 3.

Экспериментальные различия:

При экстракции вместо сочетания водный раствор карбоната калия/хлороформ используют сочетание водный раствор аммиака/хлороформ. Растворитель для хроматографии: этилацетат/эфир/диэтиламин/метанол (50:50:5:5).

Аналитические данные:

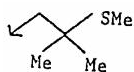
Масло желтого цвета в виде смеси 50:50 диастереомеров по атому углерода в положении 4.

Спектр ПМР (300 МГц, хлороформ - d): δ м.д., 1,0-3,4 (20H, мультиплет), 4,1-4,5 (2H, мультиплет), 4,9 (1H, мультиплет), 7,2-7,3 (5H, мультиплет).

Масс спектр m/e: (M<sup>+</sup>) 396.

## Пример 14

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. пример 10.

Экспериментальные различия:

При экстракции используют сочетание водный раствор аммиака/этилацетат. Хроматография не проводится, продукт очищают перекристаллизацией из этилацетата.

Аналитические данные:

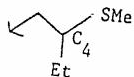
Вещество белого цвета с т.пл. 167-169°C.

Элементный анализ, %:

Найдено:	C, 61,38	H, 7,35	N, 3,25
Вычислено для			
C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>5</sub> S:	C, 61,58	H, 7,63	N, 3,42

## Пример 15

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. пример 4.

Экспериментальные различия:

Экстрагирование осуществляют, как описано в примере 14.

Хроматографию проводят, как описано для примера 12 и получают два частично разделенных диастереомера по атому углерода в положении 4.

Диастереомер 1 (имеет большее значение R<sub>f</sub> на тонкослойной хроматограмме) - вещество белого цвета с т.пл. 144-145°C.

Элементный анализ, %:

Найдено:	C, 60,99	H, 7,67	N, 3,30
Вычислено для			
C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>5</sub> S×			
×1/4H <sub>2</sub> O:	C, 60,92	H, 7,67	N, 3,38

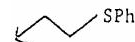
Диастереомеры 1 и 2 (в виде смеси 50:50) - вещество белого цвета с т.пл. 128-130°C.

Элементный анализ, %:

Найдено:	C, 61,57	H, 7,15	N, 3,36
Вычислено для			
C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>5</sub> S:	C, 61,58	H, 7,63	N, 3,42

## Пример 16

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. Пример 5.

Экспериментальные различия:

При хроматографии в качестве элюента используют смесь хлороформ/метанол (0→15%) и водный раствор аммиака (0→1,5%).

Аналитические данные:

Твердое вещество белого цвета с т.пл. 179-180°C.

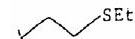
Элементный анализ, %:

Найдено:	C, 63,67	H, 6,70	N, 3,04
Вычислено для			
C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub> S×			

×1/2H <sub>2</sub> O:	C, 63,69	H, 6,68	N, 3,09
-----------------------	----------	---------	---------

## Пример 17

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. Пример 6.

Экспериментальные различия:

При хроматографии в качестве элюента используют смесь хлороформ/метанол (0→15%) и водный раствор аммиака (0→1,5%).

Аналитические данные:

Твердое вещество белого цвета с т.пл. 158-159°C.

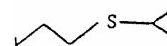
Элементный анализ, %:

Найдено:	C, 57,56	H, 6,88	N, 3,30
Вычислено для			
C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub> S×			

×1/5CHCl <sub>3</sub> :	C, 57,85	H, 7,01	N, 3,34
-------------------------	----------	---------	---------

## Пример 18

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. Пример 7

Экспериментальные различия:

При хроматографии в качестве элюента используют смесь хлороформ/метанол (0→15%) и водный раствор аммиака (0→1,5%).

Аналитические данные:

Твердое вещество белого цвета с т.пл. 187-188°C.

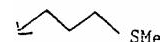
Элементный анализ, %:

Найдено:	C, 59,68	H, 7,34	N, 3,26
Вычислено для			
C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>5</sub> S×			

×1/8CHCl <sub>3</sub> :	C, 59,77	H, 7,39	N, 3,30
-------------------------	----------	---------	---------

## Пример 19

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. Пример 8.

Экспериментальные различия:

При хроматографии в качестве элюента используют смесь хлороформ/метанол (0→15%) и водный раствор аммиака (0→1,5%).

Аналитические данные:

Пенообразное вещество.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 56,32 H, 6,78 N, 3,16

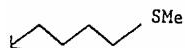
Вычислено для

$C_{20}H_{29}NO_5S \times$

$\times 1/3CHCl_3$ : C, 56,09 H, 6,79 N, 3,20

Пример 20

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. Пример 9.

Экспериментальные различия:

При хроматографии в качестве элюента используют смесь хлороформ/метанол (0→15%) и водный раствор аммиака (0→1,5%).

Аналитические данные:

Твердое вещество белого цвета с т.пл.: 81-83°C.

Элементный анализ, %:

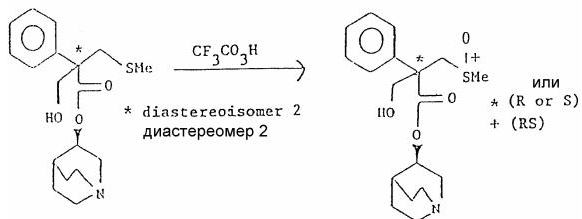
Найдено: C, 61,36 H, 7,29 N, 3,40

Вычислено для

$C_{21}H_{31}NO_5S$ : C, 61,59 H, 7,63 N, 3,42

Пример 21

(R)-3-Хинуклидинил (2R и S, R<sub>S</sub>S<sub>S</sub>)-3-гидрокси-2-(метилсульфинил)-2-фенилпропаноат



Надтрифторуксусную кислоту (0,33 мл 3М раствора в трифторуксусной кислоте) добавляют при -5°C к раствору диастереомера 2 (R)-3-хинуклидинил (R или S)-3-гидрокси-2-(метилтиометил)-2-фенилпропаноата (см. пример 1) (0,335 г) в трифторуксусной кислоте (3 мл). Смесь перемешивают в течение 1/2 час, нагревают до комнатной температуры, перемешивают еще в течение 1 час и упаривают. Остаток выливают в 10%-ный водный раствор карбоната калия и экстрагируют этилацетатом. Органические вытяжки сушат над сульфатом натрия, упаривают и остаток очищают хроматографией на силикагеле градиентным элюированием смесью хлороформ/метанол (0→10%) и водным раствором аммиака (0→1%). Собирают нужные фракции и упаривают, получая целевое соединение, единственный диастереомер с неопределенной конфигурацией по атому углерода в положении 2 (0,14 г, 40%) в виде вещества белого цвета с т.пл. 126-127°C.

Элементный анализ, %:

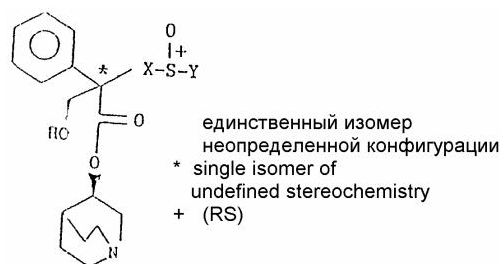
Найдено: C, 61,49 H, 7,24 N, 3,79

Вычислено для

$C_{18}H_{25}NO_4S$ : C, 61,51 H, 7,17 N, 3,99

Примеры 22-28

Следующие примеры соединений общей формулы:

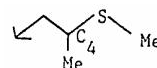


приведенные в табл. 3, получают по методикам, аналогичным приведенным в примере 21, окислением соответствующего сульфида. Исходными сульфидами с неопределенной конфигурацией по атому углерода в положении 2, каждый раз являются диастереомеры, имеющие меньшее значение R<sub>f</sub> по данным тонкослойной хроматографии в соответствующем примере. Попытки разделить изомерные сульфоксиды не предпринимались. Индивидуальные экспериментальные отличия указаны в таблице.

Таблица 3

Пример 22

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. пример 3.

Экспериментальные различия:

При экстракции используют сочетание водный раствор аммиака/хлороформ.

Аналитические данные:

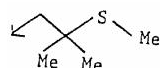
Вязкое масло желтого цвета в виде смеси 50:50 диастереомеров по атому углерода в положении 4.

Спектр ПМР (300 Мгц, хлороформ-d): δ м.д., 1,0-3,4 (20H, мультиплет), 4,0-4,5 (2H, мультиплет), 4,85 (1H, мультиплет), 7,1-7,4 (5H, мультиплет).

Масс спектр m/e: (M<sup>+</sup>) 380.

Пример 23

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. пример 10.

Экспериментальные различия:

При экстракции используют сочетание водный раствор аммиака/этилацетат.

Аналитические данные:

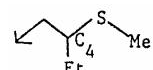
Вязкое прозрачное масло.

Спектр ПМР (300 Мгц, хлороформ - d): δ м.д., 0,9-2,0 (11H, мультиплет), 2,2-2,8 (10H, мультиплет), 3,1 (1H, мультиплет), 4,2-4,5 (2H, мультиплет), 4,8 (1H, мультиплет), 7,2-7,4 (5H, мультиплет).

Масс-спектр m/e: (M<sup>+</sup>) 394.

Пример 24

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. пример 4.

Экспериментальные различия:  
При экстракции используют сочетание водный раствор аммиака/этилацетат.

Аналитические данные:

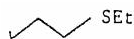
Пеннообразное вещество в виде смеси 50:50 диастереомеров по атому углерода в положении 4.

Спектр ПМР (300 МГц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 0,4-3,0 (22H, мультиплет), 3,3 (1H, мультиплет), 4-4,4 (2H, мультиплет), 4,9 (1H, мультиплет), 5,4-6,0 (1H, широкий синглет), 7,0-7,4 (5H, мультиплет).

Масс спектр m/e: (MH<sup>+</sup>) 394.

Пример 25

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. пример 6.

Экспериментальные различия:

При экстракции используют сочетание карбонат калия/хлороформ. При хроматографии в качестве элюента используют смесь хлороформ/метанол (0→15%) и водный раствор аммиака (0→1,5%).

Аналитические данные:

Твердое вещество белого цвета с т.пл. 138-139°C.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 60,14 H, 7,42 N, 3,49

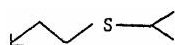
Вычислено для

C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>Sx

x1/5CHCl<sub>3</sub>: C, 60,14 H, 7,30 N, 3,47

Пример 26

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. пример 7.

Экспериментальные различия:

При экстракции используют сочетание карбонат калия/хлороформ. При хроматографии в качестве элюента используют смесь хлороформ/метанол (0→15%) и водный раствор аммиака (0→1,5%).

Аналитические данные:

Твердое вещество белого цвета с т.пл. 150-151°C.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 63,53 H, 7,50 N, 3,51

Вычислено для

C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S:

C, 64,09 H, 7,94 N, 3,56

Пример 27

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. пример 8.

Экспериментальные различия:

При экстракции используют сочетание карбонат калия/хлороформ. При хроматографии в качестве элюента используют смесь хлороформ/метанол (0→15%) и водный раствор аммиака (0→1,5%).

Аналитические данные:

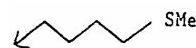
Масло желтого цвета.

Спектр ПМР (300 МГц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 1,2-2,8 (19H, мультиплет), 3,1 (1H, мультиплет), 4,0 (1H, дублет), 4,25 (1H, дублет), 4,85 (1H, мультиплет), 7,1-7,5 (5H, мультиплет).

Масс спектр m/e: (MH<sup>+</sup>) 380.

Пример 28

Значение X-S-Y:



Синтез исходного соединения см. пример 9.

Экспериментальные различия:

При экстракции используют сочетание карбонат калия/хлороформ. При хроматографии в качестве элюента используют смесь хлороформ/метанол (0→15%) и водный раствор аммиака (0→1,5%).

Аналитические данные:

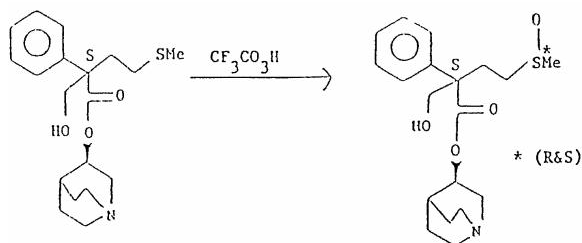
Масло желтого цвета.

Спектр ПМР (300 МГц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 1,1-2,9 (21H, мультиплет), 3,15 (1H, мультиплет), 4,0 (1H, дублет), 4,2 (1H, дублет), 4,85 (1H, мультиплет), 7,2-7,4 (5H, мультиплет).

Масс спектр m/e: (MH<sup>+</sup>) 394.

Пример 29

(R)-3-Хинуклидинил (2S, R<sub>S</sub>&S<sub>S</sub>)-2-гидроксиметил-4-(метилсульфинил)-2-фенилбутаноат



Надтрифторуксусную кислоту (4 мл 3М раствора в трифторуксусной кислоте) добавляют при температуре в интервале от -3 до 0°C к раствору (R)-3-хинуклидинил (S)-3-гидрокси-4-(метилтио)-2-фенил-бутаноата (см. пример 2) (4,19 г) в трифторуксусной кислоте (18 мл). Дают смеси нагреться до комнатной температуры, перемешивают 1 час и упаривают. Остаток выливают в 10%-ный водный раствор карбоната калия и экстрагируют хлороформом. Органические вытяжки сушат над сульфатом натрия, упаривают и остаток очищают хроматографией на силикагеле градиентным элюированием смесью хлороформ/метанол (0→15%) и водным раствором аммиака (0→1,5%). Собирают нужные фракции и упаривают, получая целевое соединение (4 г, 91%) в виде смеси R<sub>S</sub> и S<sub>S</sub> диастереомеров.

Полученную смесь очищают жидкостной хроматографией высокого разрешения, используя фазу Kromasil C-8 на основе силикагеля и водный раствор, содержащий трифторуксусную кислоту (1%) и ацетонитрил (11%). Собирают соответствующие фракции и упаривают, получая два целевых соединения с указанной конфигурацией по атому серы в виде твердых веществ белого цвета.

Диастереомер 1 (элюируется первым, конфигурация S<sub>S</sub>) (70 мг, 28%, считая на единичный изомер), т.пл. 153-155°C.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 62,47 H, 7,55 N, 3,84

Вычислено для

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>S:

C, 62,43 H, 7,45 N, 3,83

Диастереомер 2 (элюируется вторым, конфигурация R<sub>S</sub>) (70 мг, 28%, считая на единичный изомер), т.пл. 84-85°C.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 62,19 H, 7,45 N, 3,81

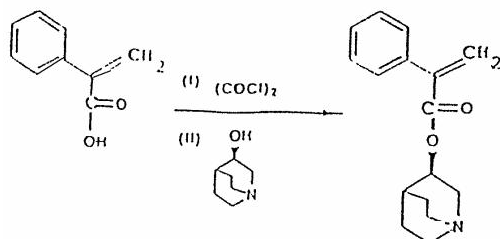
Вычислено для

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 62,43 H, 7,45 N, 3,83

Следующие методики относятся к получению промежуточных соединений, используемых при синтезе целевых соединений по настоящему изобретению.

#### Методика 1

##### (R)-3-Хинуклидинил-2-фенилакрилат



Хлористый оксалил (44,2 мл) добавляют к раствору 2-фенилакриловой кислоты (50 г) (получение см. J. Chem. Soc., Soc., 1923, vol. 123, p. 2557) и диметилформамида (0,5 мл) в хлороформе (500 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 1/2 час, добавляют диметилформамид и смесь перемешивают еще в течение 1/2 час, а затем упаривают и остаток экстрагируют хлороформом (2x100 мл) и упаривают. Остаток вновь растворяют в хлороформе (500 мл) и к полученному раствору при 10-15°C добавляют (R)-3-хинуклидинол (получают по методике, приведенной в Acta. Pharm. Suec., 1979, vol. 16, p. 281), растворенный в хлороформе (500 мл). Смесь перемешивают в течение 1/2 час, дают медленно нагреться до комнатной температуры, выливают в 25%-ный водный раствор карбоната калия и экстрагируют эфиром. Органический слой сушат над сульфатом магния, упаривают и остаток перекристаллизовывают из гексана, получая целевое соединение в виде твердого вещества белого цвета (66 г, 76%) с т.пл. 83-85°C.

Элементный анализ, %:

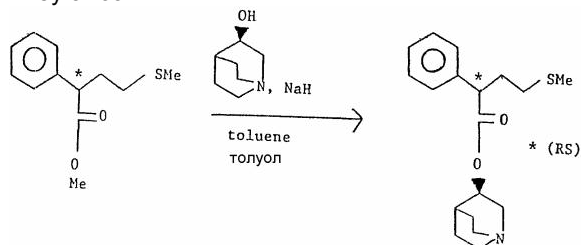
Найдено: C, 74,39 H, 7,47 N, 5,45

Вычислено для

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: C, 74,67 H, 7,44 N, 5,44

#### Методика 2

##### (R)-3-Хинуклидинил (RS)-4-(метилтио)-2-фенилбутаноат



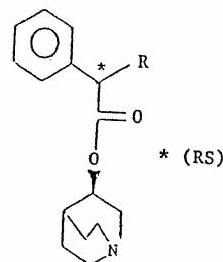
Гидрид натрия (0,64 г в виде 80%-ной дисперсии в масле) добавляют к смеси метил-(RS)-4-(метилтио)-2-фенилбутаноата (см. Методику II) (19,1 г) и (R)-3-хинуклидиола (получение см. Acta. Pharm. Suec., 1979, vol. 16, p. 281) (12,7 г) в толуоле (440 мл). Смесь кипятят в течение 1,5 час, постоянно отгоняя дистиллят и время от времени добавляя необходимое количество свежего толуола. Охлаждают, экстрагируют 2М раствором

соляной кислоты и промывают водный слой этилацетатом, подщелачивают карбонатом калия и экстрагируют хлороформом. Органические вытяжки объединяют, сушат над сульфатом натрия, упаривают и остаток выливают в водный 10%-ный раствор карбоната калия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и упаривают, получая целевое соединение (22,4 г, 82%) в виде масла желтого цвета.

Спектр ПМР (300 Мпц, хлороформ - d): δ м.д., 1,1-1,7 (6H, мультиплет), 1,8-2,2 (6H, мультиплет), 2,2-2,8 (5H, мультиплет), 3,1 (1H, мультиплет), 3,7 (1H, триплет), 4,7 (1H, мультиплет), 7,2 (5H, мультиплет).

#### Методики 3-6

Следующие соединения общей формулы

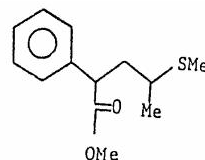


приведенные в табл. 4, получают по способам, аналогичным приведенному в Методике 2 реакцией перэтерификации между соответствующим замещенным метиловым эфиром фенилуксусной кислоты и R-3-хинуклидинолом. Индивидуальные экспериментальные отличия указаны в таблице, разделение диастереомеров не проводят.

Таблица 4

#### Методика 3

Эфир:



Синтез исходного соединения см. Методику 12.

Экспериментальные различия:

Продукт очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента хлороформ/метанол (0→20%).

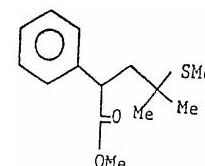
Аналитические данные:

Масло желтого цвета.

Спектр ПМР (300 Мпц, хлороформ - d): δ м.д., 1,1-1,8 (7H, мультиплет), 1,8-2,2 (4H, мультиплет), 2,2-2,8 (8H, мультиплет), 3,1 (1H, мультиплет), 3,9 (1H, мультиплет), 4,7 (1H, мультиплет), 7,3 (5H, мультиплет).

#### Методика 4

Эфир:



Синтез исходного соединения см. Методику 13.

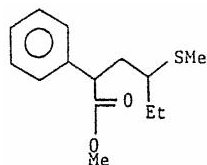
Аналитические данные:

Масло желтого цвета.

Спектр ПМР (300 Мгц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 1,2 (6H, мультиплет), 1,3-2,4 (10H, мультиплет), 2,5-2,9 (5H, мультиплет), 3,1 (1H, мультиплет), 3,8 (1H, мультиплет), 4,7 (1H, мультиплет), 7,1-7,4 (5H, мультиплет).

Методика 5

Эфир:



Синтез исходного соединения см. Методику 14.

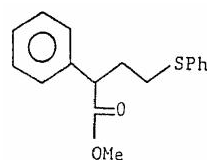
Аналитические данные:

Масло желтого цвета.

Спектр ПМР (300 мгц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 0,95 (3H, мультиплет), 1,1-2,8 (18H, мультиплет), 3,2 (1H, мультиплет), 4,0 (1H, мультиплет), 4,8 (1H, мультиплет), 6 7,2-7,4 (5H, мультиплет).

Методика 6

Эфир:



Синтез исходного соединения см. Методику 15.

Экспериментальные различия:

Продукт очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь хлороформ/метанол (0→20%) и водный раствор аммиака (0→1%).

Аналитические данные:

Элементный анализ, %:

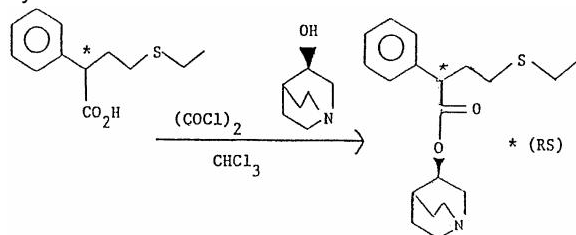
Найдено: C, 72,98 H, 6,87 N, 3,85

Вычислено для

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>S: C, 72,40 H, 7,13 N, 3,67

Методика 7

(R)-3-Хинуклидинил (RS)-4-(этилтио)-2-фенилбутаноат



Хлористый оксалил (0,9 мл) в хлороформе (2 мл) добавлял при комнатной температуре к раствору (RS)-4-(этилтио)-2-фенилбутановой кислоты (см. Методику 16) (2,0 г) и диметилформамида (10 мкл) в хлороформе (20 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 2 час и упаривают, остаток растворяют в хлороформе, и к полученному раствору при 0°C добавляют (R)-3-хинуклидиол (1,27 г) в хлороформе (10 мл). Дают смеси нагреться до комнатной температуры, перемешивают в течение 3 час и промывают 10%-ным водным раствором карбоната калия. Органи-

ческий слой промывают водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают, получая целевое соединение в виде масла желтого цвета (2,3 г, 78%).

Элементный анализ, %:

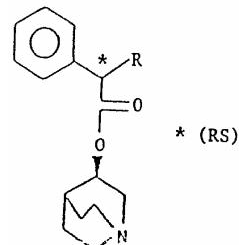
Найдено: C, 68,24 H, 8,06 N, 4,48

Вычислено для

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>S: C, 68,63 H, 8,19 N, 4,21

Методики 8-10

Следующие соединения общей формулы

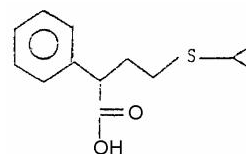


приведенные в табл. 5, получают по способам, аналогичным приведенному в Методике 7 реакцией этерификации между соответствующей замещенной фенилуксусной кислотой и R-3-хинуклидиолом. Индивидуальные экспериментальные отличия указаны в таблице, разделение диастереомеров проведено лишь в Методике 8.

Таблица 5

Методика 8

Кислота:



Синтез исходного соединения см. Методику 15.

Экспериментальные различия:

Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь хлороформ/метанол (0→10%) и водный раствор аммиака (0→1%).

Два стереомера разделяют, однако вновь объединяют для использования в синтезе по примеру 16.

Аналитические данные:

Диастереомер 1 (имеет большее значение R<sub>f</sub> на тонкослойной хроматограмме) - масло желтого цвета.

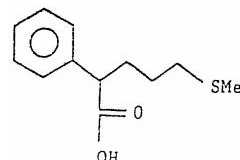
Спектр ПМР (300 Мгц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 1,1-3,0 (21H, мультиплет), 3,2 (1H, мультиплет), 3,9 (1H, триплет), 4,85 (1H, мультиплет), 7,1-7,5 (5H, мультиплет).

Диастереомер 2 (имеет меньшее значение R<sub>f</sub> на тонкослойной хроматограмме) - масло желтого цвета.

Спектр ПМР (300 Мгц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 1,1-3,0 (21H, мультиплет), 3,2 (1H, мультиплет), 3,8 (1H, триплет), 4,85 (1H, мультиплет), 7,2-7,5 (5H, мультиплет).

Методика 9

Кислота:



Синтез исходного соединения см. Методику 18.

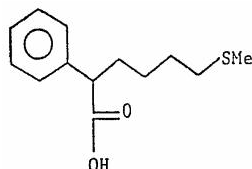
Аналитические данные:

Масло желтого цвета.

Спектр ПМР (300 МГц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 1,1-1,9 (9H, мультиплет), 2,0 (3H, синглет), 2,0-2,2 (2H, мультиплет), 2,2-2,8 (5H, мультиплет), 3,1 (1H, мультиплет), 3,5 (1H, мультиплет), 4,7 (1H, мультиплет), 7,0-7,4 - (5H, мультиплет).

Методика 10

Кислота:



Синтез исходного соединения см. Методику 19.

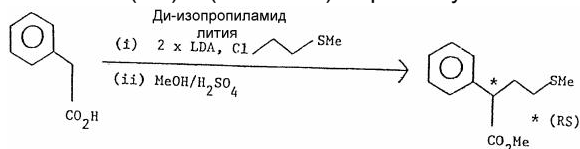
Аналитические данные:

Масло желтого цвета.

Спектр ПМР (300 МГц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 1,1-1,9 (11H, мультиплет), 1,8-2,2 (5H, мультиплет), 2,2-2,9 (5H, мультиплет), 3,1 (1H, мультиплет), 3,5 (1H, триплет), 4,8 (1H, мультиплет), 7,1-7:5 (5H, мультиплет).

Методика 11

Метил (RS)-4-(метилтио)-2-фенилбутаноат

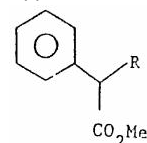


При температуре от 0 до 5°C добавляют ди-изо-пропиламид лития (450 мл 1,5 М раствора в циклогексане) к перемешиваемому раствору фенилуксусной кислоты (40, 8 г) в тетрагидрофуране (300 мл). Дают смеси нагреться до комнатной температуры, перемешивают в течение 1,5 час, добавляют раствор 2-хлорэтилметилсульфида (30 мл) в тетрагидрофуране (30 мл), кипятят с обратным холодильником в течение 2 час, охлаждают и упаривают. Остаток растворяют в метаноле (200 мл) и добавляют к полученному раствору раствор концентрированной серной кислоты (50 мл) в метаноле (250 мл) и кипятят смесь с обратным холодильником в течение 1,5 час, а затем упаривают. Остаток выливают в воду и экстрагируют хлороформом, органические вытяжки промывают 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушат над сульфатом натрия и упаривают, получая масло светло-коричневого цвета (55 г). Часть полученного продукта (33 г) перегоняют, получая целевое соединение (24,5 г, 61%) в виде прозрачной жидкости с т.кип. 128-135°C при 5 мм рт.ст.

Спектр ПМР (300 МГц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 2,0 (4H, мультиплет), 2,2-2,5 (3H, мультиплет), 3,6 (3H, синглет), 3,7 (1H, мультиплет), 7,1-7,4 (5H, мультиплет).

Методики 12-15

Следующие соединения общей формулы

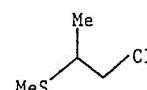


приведенные в табл. 6, получают по способам, аналогичным приведенному в Методике 11 алкилированием дианиона, образуемого из фенилуксусной кислоты, соответствующим замещенным хлорэтилсульфидом (R-Cl). Индивидуальные экспериментальные отличия указаны в таблице.

Таблица 6

Методика 12

Значения R-Cl:



Синтез исходного соединения: получают по методике; приведенной в J. Am. Chem. Soc., vol. 90, p. 2075, 1968.

Экспериментальные различия:

Промежуточно образующуюся кислоту очищают, выливая остаток после упаривания в воду и промывая эфиром. Водную фазу подкисляют 2N раствором соляной кислоты и экстрагируют эфиром, сушат органические вытяжки над сульфатом магния, упаривают и остаток очищают хроматографически на силикагеле, элюируя дихлорметаном. Собирают нужные фракции, упаривают и полученный остаток этерифицируют.

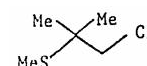
Аналитические данные:

Масло желтого цвета.

Спектр ПМР (300, МГц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 1,3 (3H, мультиплет), 1,8-2,6 (6H, мультиплет), 3,65 (3H, синглет), 3,9 (1H, мультиплет), 7,1-7,4 (5H, мультиплет).

Методика 13

Значение R-Cl:



Синтез исходного соединения: получают по методике, приведенной в J. Am. Chem. Soc., vol. 90, p. 2075, 1968.

Экспериментальные различия:

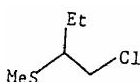
Промежуточно образующуюся кислоту очищают, выливая остаток после упаривания в 2N раствор соляной кислоты и экстрагируют этилацетатом, органические вытяжки сушат, упаривают и остаток этерифицируют.

Аналитические данные:

Масло желтого цвета:

Спектр ПМР (300 МГц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 1,2 (3H, синглет), 1,8 (1H, мультиплет), 1,95 (3H, синглет), 2,6 (1H, мультиплет), 3,6 (3H, синглет), 3,9 (1H, синглет), 7,1-7,4 (5H, мультиплет).

Методика 14  
Значение R-Cl:



Синтез исходного соединения получают по методике, приведенной в J. Am. Chem. Soc., vol. 90, p. 2075, 1968.

Экспериментальные различия:

Промежуточно образующуюся кислоту очищают, выливая остаток после упаривания в воду и промывая эфиром. Водную фазу подкисляют 2N раствором соляной кислоты и экстрагируют эфиром, сушат органические вытяжки над сульфатом магния, упаривают и остаток очищают хроматографически на силикагеле, элюируя дихлорметаном. Собирают нужные фракции, упаривают и полученный остаток этерифицируют.

Аналитические данные:

Масло желтого цвета.

Спектр ПМР (300 МГц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 1,0 (3H, мультиплет), 1,4-2,4 (8H, мультиплет), 3,65 (3H, дублет), 4,0 (1H, мультиплет), 7,0-7,3 (5H, мультиплет).

Методика 15

Значение R-Cl:



Экспериментальные различия:

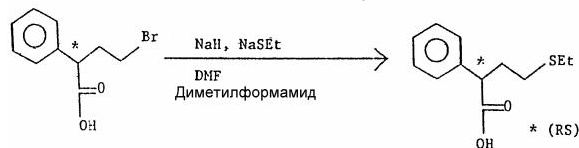
Промежуточно образующуюся кислоту очищают, выливая остаток после упаривания в 2N раствор соляной кислоты и экстрагируют этилацетатом, органические вытяжки сушат, упаривают и остаток этерифицируют.

Аналитические данные:

Масло желтого цвета.

Спектр ПМР (300 МГц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 2,1 (1H, мультиплет), 2,4 (1H, мультиплет), 2,9 (2H, мультиплет), 3,7 (3H, синглет), 3,85 (1H, мультиплет), 7,3 (10H, мультиплет), 7,3 (10H, мультиплет).

(RS)-4-(Этилтио)-2-фенилбутановая кислота



Раствор (RS)-4-бром-2-фенилбутановой кислоты (полученной по методике, описанной в Farmaco (ravi a) Ed. Sci., 1966, vol. 21(5), p. 355) (2,43 г) в диметилформамиде (5 мл) добавляют к перемешиваемой суспензии гидрида натрия (0,33 г в виде 80%-ной дисперсии в масле) и натриевой соли этантиола (1,26 г) в диметилформамиде (15 мл) при 0°C. Нагревают смесь до комнатной температуры, перемешивают в течение 2 час и упаривают. Остаток выливают в воду, промывают этилацетатом, подкисляют водную фазу концентрированной соляной кислотой и экстраги-

руют этилацетатом. Органические вытяжки сушат над сульфатом натрия и упаривают, получая целевое соединение (2 г, 89%) в виде масла.

Элементный анализ, %:

Найдено: C, 64,07 H, 8,06

Вычислено для

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>S: C, 68,63 H, 8,19

Методика 17

(RS)-4-(изо-Пропилтио)-2-фенилбутановая кислота

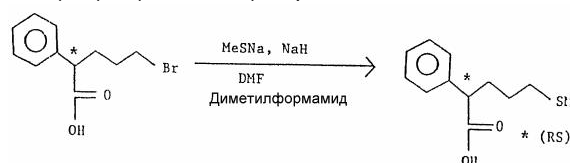


Целевой продукт в виде масла получают аналогично способу, приведенному в Методике 16, используя вместо натриевой соли этанола натриевую соль изо-пропилтиола (генерируют in situ из гидрида натрия и изо-пропилтиола).

Спектр ПМР (300 МГц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 1,25 (6H, мультиплет), 2,1 (1H, мультиплет), 2,3-2,5 (3H, мультиплет), 2,7-3,0 (2H, мультиплет), 3,8 (3H, триплет), 7,2-7,5 (5H, мультиплет).

Методика 18

(RS)-5-(Метилтио)-2-фенилпентановая кислота

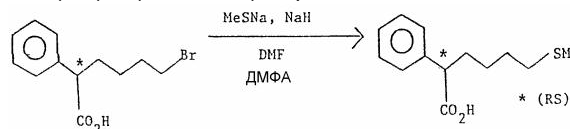


Целевой продукт в виде масла получают аналогично способу, приведенному в Методике 16, используя вместо (RS)-4-бром-2-фенилпентановой кислоты (RS)-5-бром-2-фенилпентановую кислоту (получают по способу, приведенному в Arkio., For., Kemi., 431, 1957).

Спектр ПМР (300 МГц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 1,5 (2H, мультиплет) 1,8 (1H, мультиплет), 2,0 (3H, синглет), 2,1 (1H, мультиплет), 2,4 (2H, триплет), 3,5 (1H, триплет), 7,25 (5H, синглет).

Методика 19

(RS)-6-(Метилтио)-2-фенилгексановая кислота



Целевой продукт в виде масла желтого цвета получают аналогично способу, приведенное в Методике 16, используя вместо (RS)-4-бром-2-фенилбутановой кислоты (RS)-6-бром-2-фенилгексановую кислоту (получают по способу, приведенному в Патенте Великобритании 1309375).

Спектр ПМР (300 МГц, хлороформ - d):  $\delta$  м.д., 1,3 (2H, мультиплет), 1,6 (2H, мультиплет), 1,8 (1H, мультиплет), 2,1 (4H, мультиплет), 2,45 (2H, триплет), 3,55 (1H, мультиплет), 7,1-7,5 (5H, синглет).



---

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

---