



УКРАЇНА

(19) UA (11) 45985 (13) C2

(51) 6 A61K31/505, C07D239/60

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

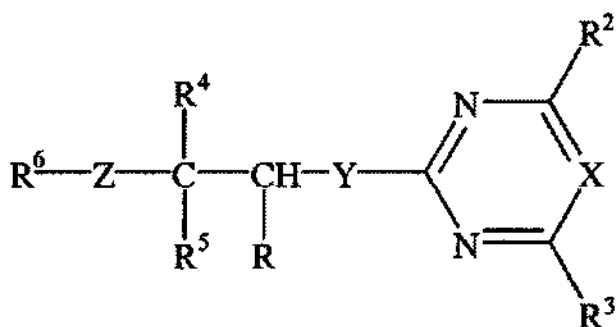
(54) ПОХІДНІ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

1

2

(21) 97052223  
 (22) 07 10 1995  
 (24) 15 05 2002  
 (86) PCT/EP95/03963, 07 10 1995  
 (31) P 44 36 851 8  
 (32) 14 10 1994  
 (33) DE  
 (31) 195 33 023 4  
 (32) 07 09 1995  
 (33) DE  
 (46) 15 05 2002, Бюл. № 5, 2002 р

(72) Ріхерс Хартмут, DE, Клінге Дагмар, DE, Амберг Вільхельм, DE, Клінг Андреас, DE, Мюллер Штефан, DE, Бауманн Ернст, DE, Райнхаймер Йоахім, DE, Фогельбахер Уве Йозеф, DE, Вернет Вольфганг, DE, Унгер Ліліане, DE, Рашак Манфред, DE  
 (73) БАСФ АКЦІОНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE  
 (56)  
 (57) 1 Производные карбоновых кислот формулы (I)



в которой

R означает формильную группу, тетразол, нитрил, карбоксильную группу или гидролизуемый до карбоксильной группы остаток, и остальные заместители имеют следующее значение

R<sup>2</sup>- водород, гидроксигруппа, аминогруппа, моно- или диалкиламиногруппа с 1-4 атомами углерода в алкильной части, галоген, алкил с 1-4 атомами углерода, галогеналкил с 1-4 атомами углерода, алкоксигруппа с 1-4 атомами углерода, галогеналкоксигруппа с 1-4 атомами углерода или алкилтиогруппа с 1-4 атомами углерода,

X - азот или радикал CR<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> означает водород или алкил с 1-5 атомами углерода или CR<sup>14</sup> вместе с CR<sup>13</sup> образует 5- или 6-членное алкипеновое или алкенипеновое кольцо, которое может быть замещено одной или двумя алкильными группами с 1-4 атомами углерода и в котором каждая метиленовая группа может быть заменена кислородом, серой, иминогруппой или алкилиминогруппой с 1-4 атомами углерода,

, (I)

R<sup>3</sup> - водород, гидроксигруппа, аминогруппа, моно- или диалкиламиногруппа с 1-4 атомами углерода в алкильной части, галоген, алкил с 1-4 атомами углерода, галогеналкил с 1-4 атомами углерода, алкоксигруппа с 1-4 атомами углерода, галогеналкоксигруппа с 1-4 атомами углерода, аминалкоксигруппа с 1-4 атомами углерода, алкилтиогруппа с 1-4 атомами углерода или CR<sup>3</sup> вместе с CR<sup>14</sup>, как указано выше, соединены в 5- или 6-членное кольцо,

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> могут быть одинаковыми или различными и означать

фенил или нафтил, которые могут быть одно- или многократно замещены следующими остатками: галоген, нитро, циано, гидроксигруппа, алкил с 1-4 атомами углерода, галогеналкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, галогеналкокси с 1-4 атомами углерода, фенокси, алкилтио с 1-4 атомами углерода, амина, алкиламина или диалкиламина с 1-4 атомами углерода в алкильной части,

(13) C2

(11) 45985

(19) UA

или

фенил или нафтил, которые в орто-положении соединены друг с другом прямой связью, метиленовой, этиленовой или этениленовой группой, атомом кислорода или серы или сульфонилом, иминогруппой или алкилиминогруппой, или циклоалкил с 3-7 атомами углерода,

$R^6$  - водород, алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 3-6 атомами углерода, алкинил с 3-6 атомами углерода или циклоалкил с 3-8 атомами углерода, причем каждый из этих остатков может быть одно- или многократно замещен следующими группами

галоген, нитро, циано, алкокси с 1-4 атомами углерода, алкенилокси с 3-6 атомами углерода, алкинилокси с 3-6 атомами углерода, алкилтио с 1-4 атомами углерода, галогеналкокси с 1-4 атомами углерода, алкилкарбонил с 1-4 атомами углерода в алкильной части, алкоксикарбонил с 1-4 атомами углерода в алкоксичасти, алкилкарбонилалкил с 3-8 атомами углерода, алкиламино с 1-4 атомами углерода, диалкиламино с 1-4 атомами углерода в алкильной части, незамещенный фенил или одно- или многократно, например, одно-, трехкратно галогеном, нитрогруппой, цианогруппой, алкилом с 1-4 атомами углерода, галогеналкилом с 1-4 атомами углерода, алкоксигруппой с 1-4 атомами углерода, галогеналкоксигруппой с 1-4 атомами углерода или алкилтиогруппой, замещенный фенил или фенокси,

фенил или нафтил, каждый из которых может быть замещен одним или несколькими остатками

галоген, нитро, циано, гидроксид, амина, алкил с 1-4 атомами углерода, галогеналкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, галогеналкокси с 1-4 атомами углерода, фенокси, алкилтио с 1-4 атомами углерода, алкиламино с 1-4 атомами углерода, диалкиламино с 1-4 атомами углерода, диоксометилен или диоксоэтилен, пяти- или шестичленный гетероцикл, содержащий от одного до трех атомов азота и/или один атом серы или кислорода, и который может быть замещен одним - четырьмя атомами галогена и/или одним или двумя следующими остатками: алкил с 1-4 атомами углерода, галогеналкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, галогеналкокси с 1-4 атомами углерода, алкилтио с 1-4 атомами углерода, фенил, фенокси или феноксикарбонил, причем фенильные остатки, в свою очередь, могут быть замещены от одного до пяти атомами галогена и/или одним - тремя следующими остатками: алкил с 1-4 атомами углерода, галогеналкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, галогеналкокси с 1-4 атомами углерода и/или алкилтио с 1-4 атомами углерода,

при условии, что  $R^6$  может быть водородом только в том случае, если  $Z$  не является простой связью,

$Y$  означает серу или кислород, или простую связь,

$Z$  означает серу или кислород, или простую связь

Настоящее изобретение относится к новым производным карбоновых кислот, их получению и применению

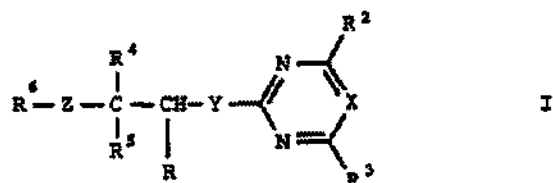
Эндотелии представляет собой пептид, построенный из 21 аминокислоты, который синтезируется и выделяется сосудистым эндотелием. Эндотелии существует в трех изомерных формах ET-1, ET-2 и ET-3. В последующем понятие "эндотелии" или "ЕТ" будет обозначать одну или все изомерные формы эндотелина. Эндотелии является потенциальным вазоконстриктором и оказывает сильный эффект на тонус сосудов. Известно, что эта вазоконстрикция вызывается связыванием эндотелина со своим рецептором (Nature, 332, 411 - 415/ 1988, FEBS Letters, 231, 440 - 444, 1988 и Biochem Biophys Res Commun, 154, 868 - 875, 1988).

Повышенное или ненормальное выделение эндотелина вызывает устойчивую контрактуру в периферических, ренальных и церебральных кровяных сосудах, которая может привести к заболеваниям. Как сообщается в литературе, повышенное содержание эндотелина в плазме было обнаружено у больных гипертонией, острым инфарктом миокарда, легочной гипертонией, с синдромом Рейно, атеросклерозом и в дыхательных путях астматиков (Japan J Hypertension, 12, 79 (1989), J Vaskular Med Biology 2, 207 (1990), J Am Med Association 264, 2868 (1990)).

Вследствие этого, соединения, которые специфически ингибируют связывание эндотелина с рецептором, должны были бы также антагонизировать вышеприведенные физиологические эффекты эндотелина и являться поэтому ценными фармацевтическими препаратами.

Теперь было найдено, что определенные производные карбоновых кислот являются хорошими ингибиторами рецепторов эндотелина.

Объектом изобретения являются производные карбоновых кислот формулы I



в которой

$R$  означает формильную группу, тетразол, нитрил, карбоксильную группу или гидролизуемый до карбоксильной группы остаток и остальные заместители имеют следующее значение

$R^2$  водород, гидроксигруппа, аминогруппа, моно- и диалкиламиногруппа с 1-4 атомами углерода в алкильной части, галоген, алкил с 1-4 атомами углерода, галогеналкил с 1-4 атомами углерода, алкоксигруппа с 1-4 атомами углерода, гало-

геналкоксигруппа с 1-4 атомами углерода или алкилтиогруппа с 1-4 атомами углерода,

X азот или радикал  $CR^{14}$ , где  $R^{14}$  означает водород или алкил с 1-5 атомами углерода или  $CR^{14}$  вместе с  $CR^{13}$  образует 5- или 6-членное алкиленовое или алкениленовое кольцо, которое может быть замещено одной или двумя алкильными группами с 1-4 атомами углерода и в котором каждая метиленовая группа может быть заменена кислородом, серой, иминогруппой или алкилиминогруппой с 1-4 атомами углерода,

$R^3$  водород, гидроксигруппа, аминогруппа, моно- или диалкиламиногруппа с 1-4 атомами углерода в алкильной части, галоген, алкил с 1-4 атомами углерода, галогеналкил с 1-4 атомами углерода, алкоксигруппа с 1-4 атомами углерода, галогеналкоксигруппа с 1-4 атомами углерода, аминоалкоксигруппа с 1-4 атомами углерода, алкилтиогруппа с 1-4 атомами углерода или  $CR^3$  вместе с  $CR^{14}$ , как указано выше, соединены в 5- или 6-членное кольцо,

$R^4$  и  $R^5$  могут быть одинаковыми или различными и означать

фенил или нафтил, которые могут быть одно- или многократно замещены следующими остатками: галоген, нитро, циано, гидроксигруппа, алкил с 1-4 атомами углерода, галогеналкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, галогеналкокси с 1-4 атомами углерода, фенокси, алкилтио с 1-4 атомами углерода, амина, алкиламино или диалкиламино с 1-4 атомами углерода в алкильной части, или

фенил или нафтил, которые в орто-положении соединены друг с другом прямой связью, метиленовой, этиленовой или этениленовой группой, атомом кислорода или серы или сульфонилом, иминогруппой или алкилиминогруппой, или циклоалкил с 3-7 атомами углерода,

$R^6$  водород, алкил с 1-8 атомами углерода, алкенил с 3-6 атомами углерода, алкинил с 3-6 атомами углерода или циклоалкил с 3-8 атомами углерода, причем каждый из этих остатков может быть одно- или многократно замещен следующими группами: галоген, нитро, циано, алкокси с 1-4 атомами углерода, алкенилокси с 3-6 атомами углерода, алкинилокси с 3-6 атомами углерода, алкилтио с 1-4 атомами углерода, галогеналкокси с 1-4 атомами углерода, алкилкарбонил с 1-4 атомами углерода в алкильной части, алкоксикарбонил с 1-4 атомами углерода в алкоксичасти, алкилкарбонилалкил с 3-8 атомами углерода, алкиламино с 1-4 атомами углерода, диалкиламино с 1-4 атомами углерода в алкильной части, незамещенный фенил или одно- или многократно, например, одно- трехкратно галогеном, нитрогруппой, цианогруппой, алкилом с 1-4 атомами углерода, галогеналкилом с 1-4 атомами углерода, алкоксигруппой с 1-4 атомами углерода, галогеналкоксигруппой с 1-4 атомами углерода или алкилтиогруппой группой замещенный фенил или фенокси,

фенил или нафтил, каждый из которых может быть замещен одним или несколькими остатками: галоген, нитро, циано, гидроксигруппа, амина, алкил с 1-4 атомами углерода, галогеналкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, гало-

геналкокси с 1-4 атомами углерода, фенокси, алкилтио с 1-4 атомами углерода, алкиламино с 1-4 атомами углерода, диалкиламино с 1-4 атомами углерода, диоксометил или диоксоэтил,

пяти- или шести-членный гетероцикл, содержащий от одного до трех атомов азота и/или один атом серы или кислорода, и который может быть замещен одним - четырьмя атомами галогена и/или одним или двумя следующими остатками: алкил с 1-4 атомами углерода, галогеналкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, галогеналкокси с 1-4 атомами углерода, алкилтио с 1-4 атомами углерода, фенил, фенокси или феноксикарбонил, причем фенильные остатки, в свою очередь, могут быть замещены от одного до пяти атомами галогена и/или одним - тремя следующими остатками: алкил с 1-4 атомами углерода, галогеналкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, галогеналкокси с 1-4 атомами углерода, алкилтио с 1-4 атомами углерода,

при условии, что  $R^6$  может быть водородом только в том случае, если Z не является простой связью,

Y означает серу или кислород или простую связь,

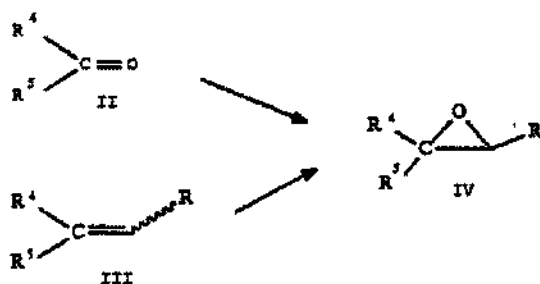
Z означает серу или кислород или простую связь

Соединения формулы I, а также промежуточные продукты для их получения, например, соединения формулы IV и VI, могут иметь один или несколько асимметрически замещенных атомов углерода. Такие соединения могут находиться, как в виде чистых энантиомеров или чистых диастереомеров, так и в виде их смеси. Предпочтительным является применение энантиомерно чистых соединений в качестве активного вещества.

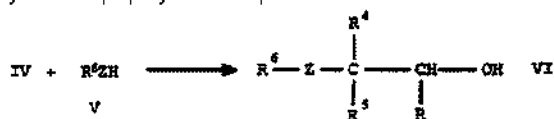
Далее, объектом изобретения является применение вышеуказанных производных карбоновых кислот для получения лекарственных средств, в частности для получения ингибиторов рецепторов эндотелина.

Другим объектом изобретения является получение соединений формулы IV в виде чистого энантиомера. Энантиоселективное эпексидирование олефина, дважды замещенного фенилом, известно (J Org Chem 1994, 59, 4378 - 4380). Неожиданно было найдено, что сложнэфирные группы в этой системе также разрешают эпексидирование с высокой оптической чистотой.

Получение соединений согласно изобретению, в которых Z является серой или кислородом, происходит из эпексидов формулы IV, которые получают общеизвестным способом, например, как описано в J March, Advanced Organic Chemistry, 2 изд. 1983, с. 862 и 750, которые получают из кетонов II или олефинов III.



Производные карбоновых кислот формулы VI могут быть получены тем, что эпоксиды общей формулы IV (например, с  $R=ROOR^{10}$ ) вводят в взаимодействие с спиртами или тиолами общей формулы V, в которой  $R^6$  и Z имеют указанное в пункте 1 формулы изобретения значение



Для этого нагревают соединения общей формулы IV с соединениями формулы V, при молярном соотношении от около 1:1 до 1:7, предпочтительно 1:3 мольных эквивалентов, при температуре от 50° до 200°C, предпочтительно от 80° до 150°C

Реакция может протекать также в присутствии разбавителя. Для этой цели могут применяться все инертные по отношению к используемым реагентам растворители

Примерами таких растворителей или разбавителей являются вода, алифатические, алициклические и ароматические углеводороды, которые могут быть хлорированными, например, гексан, циклогексан, петролейный эфир, лигроин, бензол, толуол, ксилол, метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, этилхлорид и трихлорэтилен, простые эфиры, например, диизопропиловый эфир, дибутиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, пропиленоксид, диоксан и тетрагидрофуран, кетоны, например, ацетон, метилэтилкетон, метилизопропилкетон и метил-зобутилкетон, нитрилы, например, ацетонитрил и пропионитрил, спирты, например, метанол, этанол, изопропанол, бутанол или этиленгликоль, сложные эфиры, например, этилацетат и амил-ацетат, амиды кислот, например, диметилформамид, диметилацетамид и N-метилпирролидон, сульфоксиды и сульфоны, например, диметилсульфоксид и сульфолан, основания, например, пиридин, циклические мочевины, такие как 1,3-диметилимидазолидин-2-он и 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидин

Реакцию проводят предпочтительно в интервале температур от 0°C до температуры кипения растворителя или смеси растворителей

Присутствие катализатора реакции является предпочтительным. В качестве катализатора могут применяться сильные органические и неорганические кислоты, а также кислоты Льюиса. Например, среди прочих применяются серная кислота, соляная кислота, трифторуксусная кислота, п-толуол-сульфокислота, эфират трехфтористого бора и алкогалаты титана (IV)

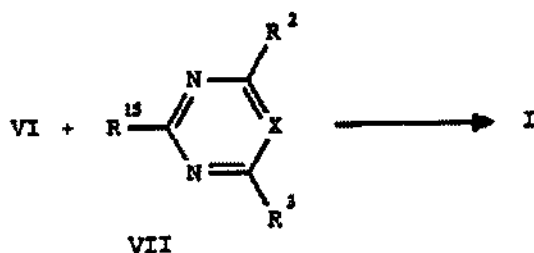
Соединения формулы VI, у которых  $R^4$  и  $R^5$

означают циклоалкил, могут быть также получены, если соединения формулы VI, у которых  $R^4$  и  $R^5$  означают фенил, нафтил или замещенные, как описано выше, фенил или нафтил, подвергать гидрированию в кольцо

Соединения формулы VI могут быть получены в виде чистых энантиомеров, исходя из чистых энантиомеров формулы IV путем их взаимодействия описанным способом с соединениями формулы V

Кроме того, энантиомерно чистые соединения формулы VI получают, если рацемические или диастереомерные соединения формулы VI подвергают классическому расщеплению рацематов с подходящими энантиомерно чистыми основаниями, например, бруцином, стрихнином, квиноном, квинидином, хинхонином, хинхонином, иохимбином, морфином, дегидроабетиламином, эфедринном (-), (+), диоксиэфедринном (+), (-), трео-2-амино-1-(п-нитрофенил)-1,3-пропандиолом (+), (-), трео-2-(N,N-диметил-амино)-1-(п-нитрофенил)-1,3-пропандиолом (+), (-), трео-2-амино-1-фенил-1,3-пропандиолом (+), (-), α-метил-бензиламинном (+), (-), α-(1-нафтил)этиламинном (+), (-), α-(2-нафтил)-этиламинном (+), (-), аминотетрапептаном, N,N-диметил-1-фенилэтиламинном, N-метил-1-фенилэтиламинном, 4-нитрофенилэтиламинном, псевдоэфедринном, норэфедринном, норпсевдоэфедринном, производными аминокислот, пептидными производными

Соединения согласно изобретению, у которых Y означает кислород и остальные заместители имеют указанное для формулы I значение, могут быть получены, например, таким образом, что производные карбоновой кислоты общей формулы VI, в которой заместители имеют указанное значение, вводят в реакцию с соединениями формулы VII,



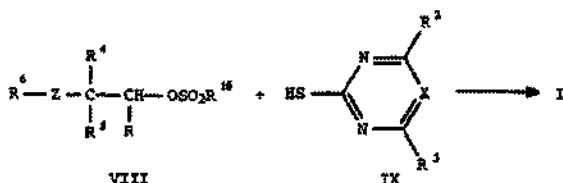
в которой  $R^{15}$  означает галоген или  $R^{16}-SO_2-$  причем  $R^{16}$  может быть алкилом с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкилом с 1 - 4 атомами углерода или фенилом. Реакция происходит, предпочтительно, в одном из вышеуказанных инертном растворителе при добавлении подходящего основания, т.е. основания, которое способствует депротонизации промежуточного продукта формулы VI, в области температур от комнатной до температуры кипения растворителя

Соединения формулы VII являются отчасти известными товарными продуктами или могут быть получены известным способом

Основаниями могут служить гидрид щелочного или щелочноземельного металла, такой как гидрид натрия, гидрид калия или гидрид кальция, карбонат щелочного металла, например, карбонат натрия или калия, гидроокись щелочного или ще-

лочноземельного металла, например, гидроокись натрия или калия, металлоорганическое соединение, например, бутиллития или амид щелочного металла, например, литийизопропиламид

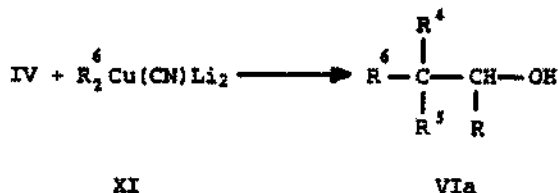
Соединения согласно изобретению, у которых Y означает серу и остальные заместители имеют указанное для формулы I значение, могут быть получены, например, таким образом, что производные карбоновой кислоты общей формулы VIII, которые известным образом получают из соединений общей формулы VI и у которых заместители имеют вышеуказанное значение, вводят в реакцию с соединениями общей формулы IX, в которой R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и X имеют значение, указанное для формулы I



Реакция предпочтительно проходит в одном из вышеназванных инертном разбавителе с добавлением подходящего основания, т.е. основания, способствующего депротонизации промежуточного продукта IX, при температуре от комнатной до температуры кипения растворителя

В качестве основания, кроме вышеназванных, могут служить также органические основания, например, триэтиламин, пиридин, имидзопол или диаз абициклоундекан

Производные карбоновой кислоты формулы VIa (Z в формуле VI означает прямую связь) могут быть получены путем взаимодействия эпоксидов формулы IV с купратами формулы XI



Купраты получают, как описано в Tetrahedron Letters 23, 3755 (1982)

Соединения формулы I могут быть также получены, исходя из соответствующих карбоновых кислот, т.е. соединений формулы I, у которых R означает карбоксильную группу, путем перевода их сначала в активную форму, например, галогенид кислоты, ангидрид или имидазолид, которые затем подвергают взаимодействию с соответствующим гидроксильным соединением HOR<sup>10</sup>. Это взаимодействие проводят в обычных растворителях и часто при добавке оснований, указанных выше. Эти обе операции могут быть также упрощены тем, что карбоновыми кислотами действуют на гидроксильное соединение в присутствии водоотщепляющего средства, например, карбодимида

Кроме того, соединения формулы I могут быть получены таким образом, что исходят из солей соответствующих карбоновых кислот, т.е. соединений формулы I, у которых R означает

группу COR<sup>1</sup> и R<sup>1</sup> означает OM, причем M может быть катионом щелочного металла или эквивалентом катиона щелочноземельного металла. Эти соли можно вводить в реакцию со многими соединениями формулы R<sup>1</sup>-A, причем A означает нуклеофильную отходящую группу, например, галоген, такой как хлор, бром, иод, или возможно замещенный галогеном, алкилом или галогеналкилом арил- или алкилсульфонил, например, толуолсульфонил и метилсульфонил, или другую эквивалентную отходящую группу. Соединения формулы R<sup>1</sup>-A с реакционноспособным заместителем R<sup>1</sup> являются известными или легко могут быть получены известными способами. Это взаимодействие проводят в обычных растворителях и предпочтительно с добавкой основания, причем могут применяться все приведенные выше основания

Остаток R в формуле I может широко варьироваться. Например, R может означать группу



в которой R<sup>1</sup> имеет следующее значение

- а) водород,
- б) сукцинилимидоксигруппа,
- в) присоединенный через атом азота пятичленный гетероцикл, например, пирроллил, пиазолил, имидазолил или триазолил, имеющий от одного до двух атомов галогена, в частности, фтор и хлор, и/или от одного до двух следующих остатков

алкил с 1 - 4 атомами углерода, например, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-пропил, 1-бутил, 2-бутил,

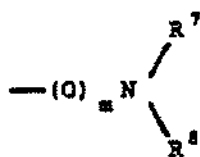
галогеналкил с 1-4 атомами углерода, в частности, галогеналкил с 1 - 2 атомами углерода, например, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлордифторметил, дихлорфторметил, трихлорметил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дихлор-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил и пентафторэтил,

галогеналкокси с 1 - 4 атомами углерода, в частности, галогеналкокси с 1 - 2 атомами углерода, например, дифторметокси, трифторметокси, хлордифторметокси, 1-фторэтокс, 2-фторэтокс, 2,2-дифторэтокс, 1,1,2,2-тетрафторэтокс, 2,2,2-трифторэтокс, 2-хлор-1,1,2-трифторэтокс и пентафторэтокс, в частности, трифторметокси,

алкокси с 1 - 4 атомами углерода, например, метокси, этокси, пропокси, 1-метилэтокс, бутокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси, 1,1-диметилэтокс, в частности, метокси, этокси, 1-метилэтокс,

алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, например, метилтио, этилтио, пропилтио, 1-метилэтилтио, бутилтио, 1-метилпропилтио, 2-метилпропилтио, 1,1-диметилэтилтио, в частности, метилтио или этилтио,

- г) R<sup>1</sup> означает далее остаток



в котором  $m$  означает 0 или 1 и  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  могут быть одинаковыми или различными и имеют следующее значение

водород,

алкил с 1 - 8 атомами углерода, в частности, алкил с 1-4 атомами углерода,

алкенил с 3 - 6 атомами углерода, например, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-2-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-метил-3-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 3-метил-3-бутенил, 1,1-диметил-2-пропенил, 1,2-диметил-2-пропенил, 1-этил-2-пропенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-2-пентенил, 2-метил-2-пентенил, 3-метил-2-пентенил, 4-метил-2-пентенил, 3-метил-3-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 2-метил-4-пентенил, 3-метил-4-пентенил, 4-метил-4-пентенил, 1,1-диметил-2-бутенил, 1,1-диметил-3-бутенил, 1,2-диметил-2-бутенил, 1,2-диметил-3-бутенил, 1,3-диметил-2-бутенил, 1,3-диметил-3-бутенил, 2,2-диметил-3-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил, 2,3-диметил-3-бутенил, 1-этил-2-бутенил, 1-этил-3-бутенил, 2-этил-2-бутенил, 2-этил-3-бутенил, 1,1,2-триметил-2-пропенил, 1-этил-1-метил-2-пропенил и 1-этил-2-метил-2-пропенил, в частности, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-метил-2-бутенил и 3-метил-2-пентенил,

алкинил с 3 - 6 атомами углерода, например, 2-пропинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-метил-2-пропинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-метил-3-бутинил, 2-метил-3-бутинил, 1-метил-2-бутинил, 1,1-диметил-2-пропинил, 1-этил-2-пропинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил, 1-метил-2-пентинил, 1-метил-3-пентинил, 1-метил-4-пентинил, 2-метил-3-пентинил, 2-метил-4-пентинил, 3-метил-4-пентинил, 4-метил-2-пентинил, 1,1-диметил-2-бутинил, 1,1-диметил-3-бутинил, 1,2-диметил-3-бутинил, 2,2-диметил-3-бутинил, 1-этил-2-бутинил, 1-этил-3-бутинил, 2-этил-2-бутинил и 1-этил-1-метил-2-пропинил, предпочтительно, 2-пропинил, 2-бутинил, 1-метил-2-пропинил и 1-метил-2-бутинил, в частности, 2-пропинил,

циклоалкил с 3 - 8 атомами углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил, причем каждая из этих алкильных, циклоалкильных, алкенильных или алкинильных групп может иметь от одного до пяти атомов галогена, в частности, фтора или хлора, и/или от одной до двух следующих групп

алкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1 - 4 атомами углерода, алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкокси с 1 - 4 атомами углерода, алкенилокси с 3 - 6 атомами углерода, алкинилтио с 3 - 6 атомами углерода, алкинилокси с 3 - 6 атомами углерода, причем имеющиеся в

этих остатках алкенильные и алкинильные составляющие предпочтительно соответствуют указанным выше значениям,

алкилкарбонил с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части, в частности, метилкарбонил, этилкарбонил, пропилкарбонил, 1-метилэтилкарбонил, бутилкарбонил, 1-метилпропилкарбонил, 2-метилпропилкарбонил, 1,1-диметилэтилкарбонил,

алкоксикарбонил с 1 - 4 атомами углерода в алкоксильной части, например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, 1-метилэтоксикарбонил, бутилоксикарбонил, 1-метилпропилоксикарбонил, 2-метилпропилоксикарбонил, 1,1-диметилэтоксикарбонил,

алкенилкарбонил с 3 - 6 атомами углерода в алкенильной части, алкинилкарбонил с 3 - 6 атомами углерода в алкинильной части, алкенилоксикарбонил с 3 - 6 атомами углерода в алкенильной части и алкинилоксикарбонил с 3 - 6 атомами углерода в алкинильной части, причем алкенильные и алкинильные остатки имеют предпочтительно значения, указанные для них выше,

фенил, который может быть одно-многократно, например, от одного до трех раз, замещен галогеном, нитрогруппой, цианогруппой, алкилом с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкилом с 1 - 4 атомами углерода, алкоксигруппой с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкокси с 1 - 4 атомами углерода или алкилтиогруппой с 1 - 4 атомами углерода, например, 2-фторфенил, 3-хлорфенил, 4-бромфенил, 2-метилфенил, 3-нитрофенил, 4-цианофенил, 2-трифторметилфенил, 3-метоксифенил, 4-трифторэтокси-фенил, 2-метилтиофенил, 2,4-дихлорфенил, 2-метокси-3-метилфенил, 2,4-диметоксифенил, 2-нитро-5-цианофенил, 2,6-дифторфенил,

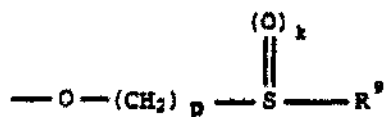
диалкиламино с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части, в частности, диметиламино, дипропиламино, N-пропил-N-метиламино, N-пропил-N-этиламино, диизопропиламино, N-изопропил-N-метиламино, N-изопропил-N-пропиламино,

далее,  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  означают фенил, который может быть замещен одним или несколькими, например, одним - тремя следующими остатками

галоген, нитро, циано, алкил с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1 - 4 атомами углерода или алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, как в частности указано выше, или

$\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  вместе образуют закрытую в кольцо, желательно замещенную, например, алкилом с 1 - 4 атомами углерода, алкиленовую цепь с 4 - 7 атомами углерода, которая может содержать гетероатом, выбранный из группы кислород, сера или азот, например,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-(\text{CH}_2)_6-$ ,  $-(\text{CH}_2)_7-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ ,

д)  $\text{R}^7$  означает далее группу



в которой k означает 0, 1 или 2,

p означает 1, 2, 3 и 4 и

R<sup>9</sup> имеет следующие значения

алкил с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкил с 1 - 4 атомами углерода, алкенил с 3 - 6 атомами углерода, алкинил с 3 - 6 атомами углерода или возможно замещенный, как в частности указано выше, фенил,

е) R<sup>1</sup> означает далее остаток OR<sup>10</sup>, где R<sup>10</sup> имеет следующие значения

водород, катион щелочного металла, такого как литий, натрий, калий, или катион щелочноземельного металла, такого как кальций, магний или барий, или безвредный для окружающей среды ион органического аммония, такой как четвертичный алкил аммония с 1 - 4 атомами углерода, или ион аммония,

циклоалкил с 3 - 8 атомами углерода, как указано выше, который может быть замещен одной - тремя алкильными группами с 1 - 4 атомами углерода,

алкил с 1 - 8 атомами углерода, в частности, метил, этил, пропил, 1-метил-этил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1,1-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1-метилпентил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1-этил-2-метилпропил, которые могут иметь от одного до пяти атомов галогена, в частности фтора или хлора и/или один из следующих остатков

алкокси с 1 - 4 атомами углерода, алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, циано, алкилкарбонил с 1 - 4 атомами углерода, циклоалкил с 3 - 8 атомами углерода, алкоксикарбонил с 1 - 4 атомами углерода, фенил, фенокси или фенилкарбонил, причем ароматические остатки, в свою очередь, могут иметь от одного до пяти атомов галогена и/или от одного до трех следующих остатков нитро, циано, алкил с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкокси с 1 - 4 атомами углерода и/или алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, как в частности это указано выше,

алкильную группу с 1 - 8 атомами углерода, как это указано выше, которая может иметь от одного до пяти атомов галогена, в частности, фтора и/или хлора, или один из следующих остатков 5-членный гетероцикл, содержащий от одного до трех атомов азота, или 5-членный гетероцикл, содержащий один атом азота и один атом кислорода или серы, и который может иметь от одного до четырех атомов галогена и/или от одного до двух следующих остатка

нитро, циано, алкил с 1 - 4 атомами углерода,

галогеналкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1 - 4 атомами углерода, фенил, галогеналкокси с 1 - 4 атомами углерода и/или алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, в частности следует назвать 1-пиразолил, 3-метил-1-пиразолил, 4-метил-1-пиразолил, 3,5-диметил-1-пиразолил, 3-фенил-1-пиразолил, 4-фенил-1-пиразолил, 4-хлор-1-пиразолил, 4-бром-1-пиразолил, 1-имидазолил, 1-бензимидазолил, 1,2,4-триазол-1-ил, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ил, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ил, 1-бестриазолил, 3-изопропилизоксазол-5-ил, 3-метилизоксазол-5-ил, оксазол-2-ил, тиазол-2-ил, имидазол-2-ил, 3-этилизоксазол-5-ил, 3-фенилизоксазол-5-ил, 3-трет-бутилизоксазол,

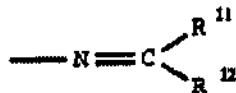
алкильную группу с 2 - 6 атомами углерода, которая в положении 2 имеет один из следующих остатков алкоксиимино с 1 - 4 атомами углерода, алкинилоксиимино с 3 - 6 атомами углерода, галогеналкенилоксиимино с 3 - 6 атомами углерода или бензилоксиимино,

алкенильную или алкинильную группу, содержащие от 3 до 6 атомов углерода, каждая из которых, в свою очередь, может иметь от одного до пяти атомов галогена,

R<sup>10</sup> далее означает фенильный остаток, который может иметь от одного до пяти атомов галогена и/или от одного до трех следующих остатков нитро, циано, алкил с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкокси с 1 - 4 атомами углерода и/или алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, как в частности указано выше,

присоединенный через атом азота 5-членный гетероароматический цикл, содержащий от одного до трех атомов азота, и который может иметь от одного до двух атомов галогена и/или один или два следующие остатки алкил с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1 - 4 атомами углерода, фенил, галогеналкокси с 1 - 4 атомами углерода и/или алкилтио с 1 - 4 атомами углерода. В частности следует назвать 1-пиразолил, 3-метил-1-пиразолил, 4-метил-1-пиразолил, 3,5-диметил-1-пиразолил, 3-фенил-1-пиразолил, 4-фенил-1-пиразолил, 4-хлор-1-пиразолил, 4-бром-1-пиразолил, 1-имидазолил, 1-бензимидазолил, 1,2,4-триазол-1-ил, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ил, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ил, 1-бентриазолил, 3,4-дихлоримидазол-1-ил,

R<sup>10</sup> означает также группу



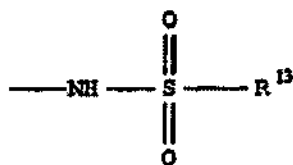
где R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> могут быть одинаковые или различные и означают алкил с 1 - 8 атомами углерода, алкенил с 3 - 6 атомами углерода, алкинил с 3 - 6 атомами углерода, циклоалкил с 3 - 8 атомами углерода, причем эти остатки могут быть замещены алкоксигруппой с 1 - 4 атомами углерода, алкилтиогруппой с 1 - 4 атомами углерода и/или возможно замещенным фенильным остатком, как в частности было указано выше,

фенил, который может иметь один или несколько, например, от одного до трех

следующих остатков галоген, нитро, циано, алкил с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1 - 4 атомами углерода, галоген алкокси с 1 - 4 атомами углерода или алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, причем эти остатки, в частности, соответствуют вышеуказанным, или

$R^{11}$  и  $R^{12}$  вместе образуют алкиленовую цепь с 3 - 12 атомами углерода, которая может иметь от одной до трех алкильных групп с 1 - 4 атомами углерода и гетероатом, выбранный из группы кислород, сера и азот, как, в частности, указано для  $R^7$  и  $R^8$ ,

ж)  $R^1$  означает также остаток

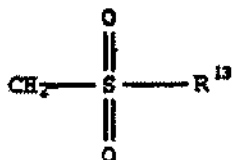


где  $R^{13}$  означает

алкил с 1 - 4 атомами углерода, алкенил с 3 - 6 атомами углерода, алкинил с 3 - 6 атомами углерода, циклоалкил с 3 - 8 атомами углерода, как, в частности, указано выше, причем эти остатки могут быть замещены алкоксигруппой с 1 - 4 атомами углерода, алкилтиогруппой с 1 - 4 атомами углерода и/или фенильным остатком, как указано выше,

фенил, возможно замещенный, как, в частности, указано выше,

з)  $R^1$  означает остаток



где  $R^{13}$  имеет указанное выше значение,

$R$  может означать также тетразол или нитрил

С учетом биологической активности предпочтительными являются производные карбоновых кислот общей формулы I, как в виде чистых энантиомеров или диастереомеров, так и в виде их смеси, в которых заместители имеют следующее значение

$R^2$  водород, гидроксид, диалкиламин с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части, названные, в частности для  $R^1$  алкильная группа с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкильная группа с 1 - 4 атомами углерода, алкоксигруппа с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкоксигруппа с 1 - 4 атомами углерода, алкилтиогруппа с 1 - 4 атомами углерода и атомы галогена, в частности, хлор, метил, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси,

$X$  азот или  $CR^{14}$ , где

$R^{14}$  означает водород или алкил или  $CR^{14}$  вместе с  $CR^3$  образуют 4- 5-членное алкиленовое или алкениловое кольцо, в котором каждая метиленовая группа может быть заменена кислородом или серой, например,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{CH} = \text{CH-O-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{CH} = \text{CH-CH}_2\text{-O-}$ , в частности, водород,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O-}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{C}(\text{CH}_3)\text{-O-}$ ,  $-\text{CH} = \text{C}(\text{CH}_3)\text{-O-}$  или  $-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{C}(\text{CH}_3)\text{-S-}$ ,

$R^3$  означает названные для  $R^1$  водород, гидроксид, диалкиламиногруппу с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части, алкильную группу с 1 - 4 атомами углерода, алкоксильную группу с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкоксигруппу с 1 - 4 атомами углерода, алкилтиогруппу с 1 - 4 атомами углерода или атомы галогена, в частности, хлор, метил, метокси, этокси, дифторметокси, трифторметокси или вместе с  $R^{14}$ , как указано выше, соединено в 5- или 6-членное кольцо,

$R^4$  и  $R^5$  означают фенил или нафтил, которые могут быть замещены одним или несколькими, например, одним-тремь следующими остатками галоген, нитро, гидроксид, циано, меркапто, amino, алкил с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкокси с 1 - 4 атомами углерода, алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, алкиламино с 1 - 4 атомами углерода, диалкиламино с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части, алкилкарбонил с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части, алкоксикарбонил с 1 - 4 атомами углерода или

$R^4$  и  $R^5$  означают фенил или нафтил, которые в орто-положении соединены друг с другом прямой связью, метиленовой, этиленовой или этениленовой группой, атомом кислорода или серы или сульфонилом, NH- или N-алкильной группой, или являются циклоалкилом с 3 - 7 атомами углерода,

$R^6$  означает алкил с 1 - 8 атомами углерода, алкенил с 3 - 6 атомами углерода, алкинил с 3 - 6 атомами углерода или циклоалкил с 3 - 8 атомами углерода, как это в частности указано выше, причем каждый из этих остатков может быть многократно замещен галогеном, гидроксид, нитро, циано, алкокси с 1 - 4 атомами углерода, алкенилокси с 3 - 6 атомами углерода, алкинилокси с 3 - 6 атомами углерода, алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкокси с 1 - 4 атомами углерода, алкилкарбонил с 1 - 4 атомами углерода, гидроксикарбонил с 1 - 4 атомами углерода, алкоксикарбонил с 1 - 4 атомами углерода, алкиламино с 1 - 4 атомами углерода, диалкиламино с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части или возможно замещенным фенилом или фенокси, как в частности указано выше,

фенил или нафтил, который может быть замещен одним или несколькими остатками галоген, нитро, циано, гидроксид, amino, алкил с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, галогеналкокси с 1 - 4 атомами углерода, фенокси, алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, алкиламино с 1 - 4 атомами углерода или диалкиламино с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части, как это указано в частности для  $R^7$  и  $R^4$ ,

пяти- или шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее от одного до трех атомов азота и/или атом серы или кислорода и от одного до четырех атомов галогена и/или один или два следующих остатка алкил с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкокси

с 1 - 4 атомами углерода, алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, фенил, фенокси или фенилкарбонил, причем фенильные остатки, в свою очередь, могут иметь от одного до пяти атомов галогена и/или от одного до трех следующих остатков алкил с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкокси с 1 - 4 атомами углерода и/или алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, как в частности указано для  $R^4$ ,

Y означает серу, кислород или простую связь,

Z означает серу, кислород, тионильную группу, сульфонильную группу или простую связь

Особенно предпочтительными являются соединения формулы I, как в виде чистых энантиомеров или чистых диастереомеров, так и в виде их смеси, у которых заместители имеют следующее значение

$R^2$  алкил с 1 - 4 атомами углерода,

X азот или  $CR^{14}$ , где

$R^{14}$  означает водород или алкил или  $CR^{14}$  вместе с  $CR^3$  образуют 4-5-членное алкиленовое или алкениловое кольцо, например,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH_2-$ , в котором каждая метиленовая группа может быть заменена кислородом или серой, например,  $-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-CH=CH-O-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-CH=CH-CH_2-O-$ , в частности, водород,  $-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-O-$ ,  $-C(CH_3)=C(CH_3)-O-$ ,  $-CH=C(CH_3)-O-$  или  $-C(CH_3)=C(CH_3)-S-$ ,

$R^3$  означает названные для  $R^1$  алкильные группы с 1 - 4 атомами углерода, алкоксильные группы с 1 - 4 атомами углерода, алкилтиогруппы с 1 - 4 атомами углерода или вместе с  $R^{14}$  соединено в 5- или 6-членное кольцо,

$R^4$  и  $R^5$  являются одинаковыми или различными и означают фенил, который может быть замещен одним или несколькими остатками галоген, нитро, гидроксид, алкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1 - 4 атомами углерода, алкилтио с 1 - 4 атомами углерода или

$R^4$  и  $R^5$  являются фенильными группами, которые в орто-положении связаны друг с другом прямой связью, метиленовой, этиленовой или этениленовой группой, атомом кислорода или серы или сульфонильной группой, группой  $NH$ -или  $N$ -алкильной группой, или

$R^4$  и  $R^5$  являются циклоалкилом с 3 - 7 атомами углерода,

$R^6$  означает алкил с 1 - 8 атомами углерода, алкенил с 3 - 6 атомами углерода или циклоалкил с 3 - 8 атомами углерода, причем каждый из этих остатков может быть однократно или многократно замещен галогеном, гидроксид, нитро, циано, алкокси с 1 - 4 атомами углерода, алкенилокси с 3 - 6 атомами углерода, алкилтио с 1 - 4 атомами углерода,

фенил или нафтил, который может иметь один или несколько следующих заместителей галоген, нитро, циано, амина, алкил с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкокси с 1 - 4 атомами углерода, фенокси, алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, алкиламино с 1 - 4 атомами углерода или диалкиламино с 1 - 4 атомами углерода в алкильной части,

пяти- или шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее атом азота и/или серы или кислорода и имеющее от одного до четырех атомов галогена и/или один или два следующих остатка алкил с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1 - 4 атомами углерода, алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, фенил, фенокси или фенилкарбонил, причем фенильные остатки, в свою очередь, могут иметь от одного до пяти атомов галогена и/или от одного до трех следующих остатка алкил с 1 - 4 атомами углерода, галогеналкил с 1 - 4 атомами углерода, алкокси с 1 - 4 атомами углерода и/или алкилтио с 1 - 4 атомами углерода,

Y означает серу, кислород или простую связь,

Z означает серу, кислород, тионильную группу, сульфонильную группу или простую связь

Соединения согласно настоящего изобретения предполагают новые возможности для лечения гипертонии, легочной гипертонии, инфаркта миокарда, стенокардии, острой почечной недостаточности, почечной недостаточности, спазмов сосудов головного мозга, церебральной ишемии, субарахноидальных кровоизлияний, мигреней, астмы, атеросклероза, эндотоксического шока, вызванной эндоксином недостаточности органов, внутрисосудистой коагуляции, повторных стенозов после ангиопластики, гиперплазии доброкачественной простаты, ишемической и вызванной интоксикацией недостаточности почек или гипертонии

Хорошая активность соединений показывается на следующих опытах

Изучение связывания рецептора

Для изучения связывания применяют клонированные клетки яичников китайского хомячка (CHO), экспримирующие  $ET_A$ -рецептор, и мембраны мозжечка морской свинки с > 60%  $ET_B$ -рецепторов по сравнению с  $ET_A$ -рецепторами

Получение препарата мембран

Клетки CHO, экспримирующие  $ET_A$ -рецептор, культивируют в среде  $F_{12}$  с 10% телячьей эмбриональной сывороткой, 1% глутамином, 100 Е/мл пеницилина и 0,2% стрептомицином (Гибко БРЛ, Гайтерсбург, МД, США) Спустя 48 часов клетки промывают забуференным фосфатом физиологическим раствором (ЗФР) и инкубируют 5 минут в ЗФР, содержащем 0,05% трипсина После этого нейтрализуют средой  $P_{12}$  и клетки центрифугируют при ускорении 300g Для лизиса клеток осадок быстро промывают буфером (5mM Трис-HCL, pH = 7,4 с 10% глицерином) и после этого инкубируют при концентрации клеток  $10^7$ /мл лизисного буфера в течение 30 минут при 4°C Мембраны центрифугируют при ускорении 20 000 g в течение 10 минут и осадок помещают в жидкий азот Мозжечки морских свинок гомогенизируют в гомогенизаторе Поттера-Эльвейхема и препарат выделяют с помощью дифференциального центрифугирования в течение 10 минут при ускорении 1000g и повторного центрифугирования надосадочной жидкости в течение 10 минут при ускорении 20 000g

Испытание на связывание

Для испытания на связывание  $ET_A$  - и  $ET_B$  -

рецепторов суспендируют мембраны в инкубационном буфере (50мМ Трис-HCL, pH 7.4 с 5мМ МпСбз, 40мкг/мл бацитрацина и 0,2% бычьего сывороточного альбумина) при концентрации 50мкг протеина на испытуемую загрузку и инкубируют при 25°C с 25пМ [125J]-ET<sub>1</sub> (испытание на ET<sub>A</sub>-рецептор) или с 25пМ [125 J]-RZ<sub>3</sub> (испытание на ET<sub>B</sub>-рецептор) в присутствии или в отсутствие испытуемого вещества. Неспецифическое связывание определяют с 10<sup>7</sup> М ET<sub>1</sub>. Спустя 30 минут свободный и связанный радиоллиганд разделяют фильтрацией через фильтр со стекловолокном (фирмы Ватман, Англия) в сборнике клеток (фирмы Скатрон, Лиер, Норвегия) и фильтр промывают охлажденным льдом буфером Трис-HCL с pH 7,4, содержащим 0,2% бычьего сывороточного альбумина. Радиоактивность собранного с фильтра остатка определяют количественно с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика Пакард 2200 СА.

Функциональная система испытания *in vitro* для поиска антагонистов рецептора эндотелина (подтип А)

Эта система является функциональным, базирующимся на клетках испытанием для рецептора эндотелина. Определенные клетки, если они стимулированы эндотелином 1 (ET<sub>1</sub>), показывают повышение внутриклеточной концентрации кальция. Это повышение может быть измерено в интактных клетках, которые нагружены красителями с повышенной чувствительностью к кальцию. Выделенные у крыс 1-фибробласты, у которых был определен эндогенный рецептор эндотелина (подтип А), нагружают следующим образом флюоресцентным красителем фура-2-ан после обработки трипсином клетки повторно суспендируют в буфере А (120мМ хлористый натрий, 5мМ хлористый калий, 1,5мМ хлористый магний, 1мМ хлористый кальций, 25мМ HEPPES, 10мМ глюкоза, pH 7,4) до плотности 2 x 10<sup>6</sup>/мл и инкубируют 30 минут при 37°C в темноте с фура-2-ан (2 мкм), плурониксом F-127 (0,04%) и 0,2% -ным диметилсульфоксидом. После этого клетки дважды промывают буфером А и повторно суспендируют до плотности 2 x 10<sup>6</sup>/мл. Постоянно регистрируют при 30°C сигнал флюоресценции клеток с плотностью 2 x 10<sup>6</sup>/мл при соотношении экстинкции к эмиссии равным 380 : 510. К клеткам добавляют испытуемое соединение и после инкубирования с ET<sub>1</sub> в течение 3 минут определяют максимальное изменение флюоресценции. Ответ клеток на ET<sub>1</sub> без предварительного добавления испытуемого соединения служит контролем и означает 100%.

Испытание ET-антагонистов *in vivo*

Самцов крыс SD весом 250-300г наркотизируют амобарбиталом, вводят искусственное дыхание, ваготомизируют и извлекают спинной мозг. Вставляют катетры в Arteria carotis и Vena jugularis. У контрольных животных внутривенное введение 1мкг/кг ET<sub>1</sub> приводит к значительному повышению кровяного давления, которое держится длительное время. За 5 минут до введения ET<sub>1</sub> испытуемым

животным вводят внутривенно исследуемое соединение (1мл/кг). Для определения ET-антагонистических свойств сравнивают повышение давления у испытуемых животных и у контрольных животных.

Гибель мышей вследствие внезапной остановки сердца, наведенной эндотелином-1

Принцип испытания состоит в ингибировании вызванной эндотелином внезапной остановки сердца у мышей, вероятно обусловленной сужением сосудов сердца, путем предварительной обработки антагонистами рецептора эндотелина. После внутривенной инъекции 10нмоль/кг эндотелина в объеме 5мл/кг веса тела животное погибает через несколько минут. Летальную дозу эндотелина-1 определяют на небольшой группе животных. Если испытуемое соединение вводят внутривенно, то обычно спустя 5 минут следует летальная инъекция эндотелина-1 в сравнительной группе животных. При других способах введения это время предварительного введения соединения удлиняется, иногда до нескольких часов.

Регистрируют степень выживания и эффективные дозы, которые защищают 50% животных в течение 24 часов и более от внезапной остановки сердца, вызванной эндотелином (ED 50).

Функциональное испытание сосудов на антагонисты рецепторов эндотелина

На сегментах аорты кролика после предварительного напряжения в 2g и релаксации в течение одного часа в растворе Кребса-Хенселейта при 37°C и pH = 7,3 - 7,5 сначала снимают K<sup>+</sup>-контрактуру. После промывки строят кривую доз активности эндотелина до максимального значения. Потенциальные антагонисты эндотелина наносят на другие препараты из той же аорты за 15 минут до начального значения на кривой доз активности эндотелина. Эффекты от эндотелина рассчитывают в % K<sup>+</sup>-контрактуры. В случае активных антагонистов эндотелина происходит сдвиг вправо кривой доз активности.

Соединения по изобретению могут вводиться обычным образом orally или парентерально (подкожно, внутривенно, внутримышечно, внутривенно). Можно вводить их также через носовую полость с парами или аэрозолями.

Дозировка зависит от возраста, состояния и веса пациента, а также от вида введения. Обычно дневная доза активного вещества составляет от 0,5 до 50мг/кг веса тела при оральном введении и от 0,1 до 10мг/кг веса тела при парентеральном введении.

Новые соединения могут применяться в виде обычных галеновых твердых или жидких форм, например, в виде таблеток, покрытых оболочкой, таблеток, капсул, порошков, гранул, драже, свечей, растворов, мазей, кремов или аэрозолей. Эти формы изготавливают обычным способом. Активные вещества могут перерабатываться вместе с обычными в фармацевтике вспомогательными средствами, например, связующими, наполнителями, консервантами, разрыхлителями, средствами для регулирования

текучести, пластификаторами, смачивающими средствами, диспергаторами, эмульгаторами, растворителями, средствами, замедляющими выделение активного вещества, антиокислителями и/или рабочими газами (см H Sucker и др Pharmazeutische Technologie, изд Тием, Штутгарт, 1991)

Полученные таким образом фармацевтические формы содержат обычно активное вещество в количестве от 0,1 до 90вес %

Примеры получения

Пример 1

Метилловый эфир 2-гидрокси-3-метокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты

Растворяют 5г (19,6ммоль) метилового эфира 3,3-дифенил-2,3-эпоксипропионовой кислоты в 50мл абсолютного метанола и смешивают при 0°C с 0,1мл эфирата трехфтористого бора. Перемешивают 2 часа при 0°C и следующие 12 часов при комнатной температуре. Растворитель отгоняют, остаток поглощают этилацетатом, промывают раствором кислого углекислого натрия и водой и сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя остается 5,5г (88%) светло-желтого масла.

Пример 2

Метилловый эфир 2-гидрокси-3-фенокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты

Нагревают вместе 5г (19,6ммоль) метилового эфира 3,3-дифенил-2,3-эпоксипропионовой кислоты и 5,6г (60ммоль) фенола в течение 6 часов при 100°C. После отгонки избыточного фенола в глубоком вакууме и хроматографической очистки остатка на силикагеле с помощью смеси гексан/этилацетат получают 4,9г (77%) светло-желтого масла.

Пример 3

Метилловый эфир 2-(4,6-диметокси-пиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты

Растворяют 2,86г (10ммоль) метилового эфира 2-гидрокси-3-метокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты в 40мл диметилформамида и смешивают с 0,3г (12ммоль) гидроксида натрия. Перемешивают 1 час и затем прибавляют 2,2г (10ммоль) 4,6-диметокси-2-метилсульфонилпиримидина. После перемешивания в течение 12 часов при комнатной температуре осторожно гидролизуют с 10мл воды, устанавливают уксусной кислотой значение pH = 5 и отгоняют растворитель в глубоком вакууме. Остаток поглощают 100 мл этилацетата, промывают водой, сушат над сульфатом магния и отгоняют растворитель. Остаток смешивают с 10мл этилового эфира и отсасывают полученный осадок. После сушки остается 3,48г (82%) белого порошка. Тпл 81°C.

Пример 4

2-(4,6-диметокси-пиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенилпропионовая кислота

Растворяют 2,12г (5ммоль) 2-(4,6-диметокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты в 50мл диоксана, смешивают с 10мл раствора 1 н калиевой щелочи и перемешивают 3 часа при 100°C. Раствор разбавляют 300 мл воды и

экстрагируют для удаления непрореагировавшего сложного эфира этилацетата. Затем с помощью разбавленной соляной кислоты устанавливают значение pH водной фазы равное 1 - 2 и экстрагируют этилацетатом. После сушки над сульфатом магния и отгонки растворителя смешивают остаток со смесью этиловый эфир/гексан и отсасывают оставшийся остаток. После сушки остается 1,85г (90%) белого порошка. Тпл 167°C.

Пример 5

2-(4,6-диметокси-пиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенилпропионат натрия

Растворяют 1,68г (4ммоль) 2-(4,6-диметокси-пиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты в 4мл 1 н натриевой щелочи и 100мл воды. Раствор подвергают сушке вымораживанием и получают количественно натриевую соль введенной карбоновой кислоты.

Пример 6

Метилловый эфир 3,3-дишклогексил-2-гидрокси-3-метоксипропионовой кислоты

Растворяют 10г (34,9ммоль) метилового эфира 2-гидрокси-3-метокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты в 50мл метанола и 50мл ледяной уксусной кислоты, смешивают с 1мл гидрата оксида рутения (IV) в диоксане и гидрируют водородом в автоклаве при 100атм и 100°C. Катализатор отфильтровывают, остаток сгущают, смешивают с этиловым эфиром, промывают раствором поваренной соли, сушат органическую фазу и сгущают. Получают 10,1г целевого продукта в виде масла.

Пример 7

Метилловый эфир 2-[(4,6-диметокси-пиримидин-2-ил)тио]-3-метокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты

Растворяют 7,16г (25ммоль) метилового эфира 2-гидрокси-3-метокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты в 50мл дихлорметана, прибавляют 3г (30ммоль) триэтиламина и прикалывают при перемешивании 3,2г (28ммоль) хлорида метансульфокислоты. Перемешивают 2 часа при комнатной температуре, промывают водой, сушат над сульфатом магния и сгущают в вакууме. Остаток поглощают в диметилформамиде и прикалывают к суспензии 12,9г (75ммоль) 4,6-диметокси-пиримидин-2-тиола и 8,4г (100ммоль) кислого углекислого натрия в 100мл диметилформамида. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре и следующих 2 часов при 60°C выливают в 1л ледяной воды и отсасывают образовавшийся осадок. После сушки остается 3,19г (29%) белого порошка.

Пример 8

Метилловый эфир 2-гидрокси-3,3-дифенилмасляной кислоты

Растворяют 1,5г (5,9ммоль) метилового эфира 3,3-дифенил-2,3-эпоксипропионовой кислоты в 10мл абсолютного эфира, прикалывают к охлажденному до -78°C раствору купрата, полученного из 635мг (7 ммоль) цианида меди (I), растворенного в 10мл абсолютного этилового эфира, и 8,14мл (13ммоль) 1,6 н раствора

метиллития. Перемешивают 1 час при  $-78^{\circ}\text{C}$  и дают раствору нагреться до комнатной температуры. Затем разбавляют 100мл этилового эфира и 100мл воды, эфирную фазу промывают разбавленной лимонной кислотой и раствором кислого углекислого натрия и сушат над сульфатом магния. Сырой продукт подвергают хроматографической очистке на силикагеле смесью циклогексан / этилацетат и получают 250мг (16%) светло-желтого масла.

#### Пример 9

2-гидроксис-3-метокси-3,3-дифенилпропионовая кислота

Суспендируют 91,11г (0,5моля) бензофенона и 45,92г (0,85моля) метилата натрия в 150мл метил-трет бутилового эфира (МТБ) при комнатной температуре. После охлаждения до  $-10^{\circ}\text{C}$  прибавляют 92,24г (0,85моля) метилового эфира хлоруксусной кислоты таким образом, чтобы внутренняя температура поднялась до  $40^{\circ}\text{C}$ , причем затем опять охлаждают с помощью бани до  $-10^{\circ}\text{C}$ . Затем перемешивают еще час без охлаждения при собственной температуре. После добавления 250мл воды и короткого перемешивания отделяют водную фазу. МТБ-фазу промывают 250мл разбавленного раствора хлорида натрия. После замены растворителя на метанол (250мл) прибавляют раствор 1г п-толуолсульфокислоты в 10мл метанола при комнатной температуре. Перемешивают час при собственной температуре и затем кипятят с обратным холодильником. При отгонке метанола прикалывают 400г 10%-ной натриевой щелочи и затем добавляют 60мл воды. Метанол отгоняют до тех пор, пока температура зумпфа не достигнет  $97^{\circ}\text{C}$ . После охлаждения до  $55^{\circ}\text{C}$  смешивают с 190мл МТБ и подкисляют 77мл концентрированной соляной кислоты до  $\text{pH} = 2$ . После охлаждения до комнатной температуры отделяют водную фазу и концентрируют органическую фазу отгонкой 60мл МТБ. Добавкой 500мл гептана и медленным охлаждением до комнатной температуры выкристаллизовывают продукт. Крупнокристаллический твердый продукт отсасывают, промывают гептаном и сушат в вакуумном сушильном шкафу при  $40^{\circ}\text{C}$  до постоянного веса. Выход 108г (80%), очистка с помощью ВЭЖХ > 99,5% по площади.

#### Пример 10

8-2-гидроксис-3-метокси-3,3-дифенилпропионовая кислота ( расщепление рацемата с L-пролинметиловым эфиром

К 240г 57%-ного метанольного раствора гидрохлорида L-пролинметилового эфира (0,826моля) прикапывают при комнатной температуре 148,8г 30%-ного метанольного раствора метанолята натрия ( 0,826моля), 2,4 лМТБ и 225г (0,826моля) 2-гидроксис-3-метокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты. После отгонки 2680мл смеси метанол-МТБ и одновременного прикалывания 2,4л МТБ медленно охлаждают до комнатной температуры, кристаллы (R-2-гидроксис-3-метокси-3,3-дифенилпропионовая кислота х L-пролинметиловый эфир) отсасывают и твердое вещество промывают 150мл МТБ. Фильтрат сгущают отгонкой 1,5л МТБ и смешивают с 1,0л

воды. При комнатной температуре концентрированной соляной кислотой устанавливают значение  $\text{pH} = 1,2$ , после перемешивания и разделения фаз отделяют водную фазу и экстрагируют с 0,4л МТБ. Объединенные органические фазы экстрагируют с 0,4л воды. После удаления МТБ остаток растворяют при кипячении в 650мл толуола и после затравки и медленного охлаждения выкристаллизовывают продукт. После фильтрации, промывки толуолом и сушки в вакуумном сушильном шкафу получают 78,7г 8-2-гидроксис-3-метокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты (выход 35%, считая на рацемат). Разделение на хиральных фазах с помощью ВЭЖХ 100%-ное ВЭЖХ 99,8%.

#### Пример 11

5-2-гидроксис-3-метокси-3,3-дифенилпропионовая кислота (расщепление рацемата с (5Y1-(4-нитрофенил)этиламин

Смешивают 100г (0,368моля) 2-гидроксис-3-метокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты в 750мл ацетона и 750мл МТБ при кипячении с обратным холодильником с 30,5г (0,184моля) (8)-1-(4-нитрофенил)этиламина, затравливают, кипятят с обратным холодильником час и медленно охлаждают с кристаллизацией до комнатной температуры. Кристаллы (S-2-гидроксис-3метокси-3,3-дифенилпропионовая кислота х (S)-1-(4- нитрофеншфтиламин) отфильтровывают и промывают МТБ. После суспендирования остатка в 500мл воды и 350мл МТБ устанавливают при комнатной температуре концентрированной соляной кислотой значение  $\text{pH} = 1,2$ , после перемешивания и разделения фаз отделяют водную фазу и экстрагируют с 150мл МТБ. Объединенные органические фазы экстрагируют с 100мл воды. После отгонки 370мл МТБ смешивают при нагревании с обратным холодильником с 390мл н-гептана и медленно охлаждают до комнатной температуры с кристаллизацией продукта. После фильтрации, промывки н-гептаном и сушки в вакуумном сушильном шкафу получают 35,0г 8-2-гидроксис-3-метокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты (выход 35%, считая на рацемат). Разделение на хиральных фазах с помощью ВЭЖХ 100%-ное ВЭЖХ 99,8%.

#### Пример 12

Бензиловый эфир 3-метокси-2-(4-метокси-6,7-дигидро-5Н-циклопентапиримидин-2-илокси)-3,3-дифенил-пропионовой кислоты

Растворяют 24,48г (90ммоль) 3-метокси-3,3-дифенил-2-гидроксипропионовой кислоты в 150мл диметилформамида и смешивают с 13,7г (99ммоль) карбоната калия. Суспензию перемешивают 30минут при комнатной температуре. Затем прикалывают за 5 минут 10,7мл (90ммоль) бензилбромид и продолжают перемешивать еще час, при этом температура поднимается до  $32^{\circ}\text{C}$ .

К этой смеси добавляют последовательно 24,84г (180ммоль) карбоната калия и 20,52г (90ммоль) 2-метансульфонил-4-метокси-6,7-дигидро-5Н-циклопентапиридина и перемешивают 3 часа при  $80^{\circ}\text{C}$ .

Для обработки разбавляют содержимое колбы около 800мл воды, осторожно подкисляют концентрированной соляной кислотой и прибавляют 250мл уксусного эфира. Выпадает 31,4г кислого продукта, который отфильтровывают. Из маточника выделяют сложноэфирную фазу, водную фазу еще раз экстрагируют этилацетатом и сгущают объединенные органические

фазы. Маслянистый остаток (19г) чистят хроматографически (циклогексан/этилацетат = 9/1) и получают дополнительно еще 10,5г кислого продукта.

Общий выход 41,9г (82,2 ммоль)  $\geq 91\%$

T пл 143 - 147°C Масс-спектр  $MH^+ = 511$

Пример 13

3-метокси-2-(4-метокси-(6,7-дигидро-5Н-циклопентапиримидин-2-илокси))-3-дифенилпропионовая кислота

Растворяют 40г (78,4ммоль) бензильного эфира 3-метокси-2-(4-метокси-6,7-дигидро-5Н-циклопентапиримидин-2-илокси)-3,3-дифенилпропионовой кислоты в 400мл смеси этилацетат / метанол (4 : 1), смешивают с около 500мг палладия на активированном угле (10%) и обрабатывают водородом до прекращения поглощения газа. Катализатор отфильтровывают, раствор упаривают и остаток перекристаллизовывают из этилового эфира.

Пример 14

Этиловый эфир 25-3,3-дифенил-оксиран-2-карбоновой кислоты

Растворяют 2,57г (10,2ммоль) этилового эфира 3,3-дифенил-акриловой кислоты и 464мг 4-фенилпиримидин-К-оксида в 24мл метиленхлорида и смешивают с 432мг (6, мол %) хлорида (5,5)-(+)-N,N'-бис(3,5-ди-трет-бутилсалицилид)-1,2-циклогександиамино-марганца (II). При охлаждении льдом прибавляют 6,4мл 12%-ного раствора гипохлорида натрия, перемешивают 30 минут при охлаждении льдом и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляют водой до 200мл, экстрагируют этиловым эфиром, сушат и упаривают. Получают 2,85г бесцветного масла. После очистки с помощью ВЭЖХ (циклогексан / этилацетат = 9 : 1) получают 1,12г масла с соотношением энантиомеров около 8 : 1 в пользу S-конфигурации.

$^1H$ -ЯМР (дейтер хлороформ),

$\delta = 1,0$  (т, 3H), 3,9 (м, 3H), 7,3 (м, 10H)

Пример 15

2-метилсульфонил-6,7-дигидро-5Н-циклопентапиримидин-4-ол

К 29,6г (528ммоль) калиевой щелочи в 398мл метанола прибавляют последовательно 46,9г (330ммоль) метилового эфира цикlopentanон-2-карбоновой кислоты и 53,5г (192ммоль) сульфата 5-метилизотиомочевины и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляют 1 н соляной кислотой и разбавляют водой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат. Получают 20г кристаллов.

Пример 16

4-хлоро-2-метилсульфонил-6Л-дигидро-5Н-

циклопентапиримидин

К 20г (110ммоль) 2-метилсульфонил-6,7-дигидро-5Н-циклопентапиримидина прибавляют 255мл хлорокиси фосфора и перемешивают 3 часа при 80°C. Хлорокись фосфора отгоняют, остаток разлагают льдом и отсасывают выпавшие кристаллы. Получают 18,5г коричневатого твердого вещества.

Пример 17

4-метокси-2-метилсульфонил-6,7-дигидро-5Н-циклопентапиримидин

Растворяют 18,05г (90ммоль) 4-хлоро-2-метилсульфонил-6,7-дигидро-5Н-циклопентапиримидина в 200мл метанола. При 45°C прикалывают 16,7г метилата натрия (в виде 30%-ного раствора в метаноле) и перемешивают 2 часа. Реакционный раствор упаривают, поглощают в этилацетате, подкисляют разбавленной соляной кислотой и этилацетатный экстракт упаривают. Остается

15,6г масла

$^1H$ -ЯМР (диметилсульфоксид)

$\delta = 2,1$  (квintет, 2H), 2,5 (с, 3H), 2,8 (дт, 4H), 3,9 (с, 3H) ч/млн

Пример 18

2-метилсульфонил-4-метокси-6,7-дигидро-5Н-циклопентапиримидин

Растворяют 15г (76,2ммоль) 4-метокси-2-метилсульфонил-6,7-дигидро-5Н-циклопентапиримидина в 160мл смеси ледяная уксусная кислота / метиленхлорид (1 : 1) и смешивают с 1,3г вольфрамата натрия. При 35°C прикалывают 17,5мл (170ммоль) 30%-ного раствора перекиси водорода. Затем разбавляют 500мл воды и 100мл метиленхлорида, органическую фазу отделяют, сушат и упаривают. Остается 14г масла, которое выкристаллизовывают из этилового эфира.

$^1H$ -ЯМР (дейтер хлороформ),

$\delta = 2,2$  (квintет, 2H), 3,0 (дт, 4H), 3,3 (с, 3H), 4,1 (с, 3H) ч/млн

Пример 19

1-бензолсульфонил-3-(4,6-диметоксипиримидин-2-илокси)-4-метокси-4,4-дифенил-бутан-2-он

Растворяют 0,37г (2,4ммоль) фенилметансульфона в 10мл сухого тетрагидрофурана, затем прикалывают при -70°C 2 эквивалента бутиллития (2,94мл, 1,6 молярный раствор в гексане). Через час при -70°C прикалывают 1г (2,4ммоль) метилового эфира 2-(4,6-диметоксипиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты, растворенного в 5мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают 1 час при -70°C, 1 час при -10°C и затем нагревают до комнатной температуры.

Для обработки прикалывают около 10мл насыщенного раствора хлористого аммония, тщательно экстрагируют этилацетатом, объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором хлористого натрия и сушат над сульфатом натрия. После сушки и концентрирования очищают полученный остаток хроматографией на силикагеле (н-гептан / этилацетат 15%  $\rightarrow$  30%) и затем с помощью ВЭЖХ на силикагеле марки RP (ацетонитрил /

вода + трифторацетат) В качестве продукта получают 0,3г белого аморфного порошка

Пример 20

3,3-дифенил-оксиран-2-карбонитрил

Суспендируют 3,1г (54,0ммоль) метилата натрия в 20мл сухого тетрагидрофурана, затем прикалывают при  $-10^{\circ}\text{C}$  смесь из 5г (27,4ммоль) бензофенона и 4,2г (54,9ммоль) хлорацетонитрила. Реакционную смесь продолжают перемешивать 2 часа при  $-10^{\circ}\text{C}$ , затем выливают на воду и многократно экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия, сгущают и полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (н-гептан / этилацетат)

Выход 1,2г (20%)

$^1\text{H-NMR}$  (дейтер хлороформ)

$\delta = 3,9$  (с, 1H), 7,4-7,5 (м, 10H) ч/млн

Пример 21

2-гидрокси-3-метокси-3,3-дифенил-пропионитрил

Растворяют 6,5г (29,4ммоль) 3,3-дифенил-оксиран-пропионитрила в 60мл метанола и смешивают при  $0^{\circ}\text{C}$  с 2мл раствора бортрифторида с этиловым эфиром. Реакционную смесь снова перемешивают 1 час при  $0^{\circ}\text{C}$ , затем продолжают перемешивать при комнатной температуре в течение ночи. Для обработки разбавляют диэтиловым эфиром, промывают насыщенным раствором хлористого натрия, органические фазы сушат над сульфатом натрия и сгущают. В качестве остатка получают 7,3г белого аморфного порошка, который может непосредственно использоваться для дальнейших реакций.

$^1\text{H-NMR}$  (дейтер хлороформ),

$\delta = 2,95$  (шс, OH), 3,15 (с, 3H), 5,3 (с, 1H), 7,3-7,5 (м, 10H) ч/млн

Пример 22

2-(4,6-диметокси-пиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенил-пропионитрид

Растворяют 7,3г (28,8ммоль) 2-гидрокси-3-метокси-3,3-дифенилпропионитрила в 90мл диметилформамида и смешивают с 4г (28,8ммоль) карбоната калия и 6,3г (28,8ммоль) 2-метансульфинил-4,6-диметокси-пиримидина. Смесь перемешивают около 12 часов при комнатной температуре, затем выливают на воду и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы снова промывают водой, сушат и сгущают. Полученный остаток очищают затем на силикагеле (н-гептан / этилацетат).

Выход 6,9 г белого аморфного порошка

Масс-спектр (метод бомбардировки быстрыми атомами) ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (дейтер хлороформ),

$\delta = 3,3$  (с, 3H), 4,95 (с, 6H), 5,85 (с, 1H), 6,3 (с, 1H), 7,3-7,5 (т, ЮЗ10H) ч/млн

Пример 23

5-[2-(4,6-диметокси-пиримидин-2-илокси)У3-метокси-3,3-дифенил]-пропил-1H-тетразол

Растворяют 0,5г (1,3ммоль) нитрила полученного выше соединения в 10мл толуола, последовательно прибавляют 85мг (1,3ммоль) азидата натрия и 460мг (1,4ммоль) трибутилполовохлорида и затем смесь нагревают около 40 часов с обратным холодильником. После охлаждения разбавляют этилацетатом, промывают 10%-ным водным раствором фтористого калия и раствором хлористого натрия. После сушки над сульфатом магния и сгущения остается 1,0г желтого масла, которое очищают на силикагеле (н-гептан / этилацетат). После сгущения фракций получают 60мг производного 1H-тетразола и 110мг производного 1-метил-тетразола, оба в виде белых аморфных твердых веществ.

5-[2-(4,6-диметокси-пиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенил]-пропил]-1H-тетразол

Масс-спектр (ионизация электрораспылением) 435 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (дейтер хлороформ)

$\delta = 3,28$  (с, 3H), 3,85 (с, 6H), 5,75 (с, 1H), 7,25-7,40 (м, 10H), 7,50 (с, 1H) ч/млн

5-[2-(4,6-диметокси-пиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенилУпропил]-1-метилтетразол

Масс-спектр (ионизация электрораспылением) 471 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (дейтер хлороформ)

$\delta = 3,00$  (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,80 (с, 6H), 5,75 (с, 1H), 7,30-7,40 (м, 1H)

Пример 24

2-(4,6-диметокси-пиримидин-2-илокси)У3-метилсульфинил-3,3-дифенил-пропионовая кислота

Вносят 1,2г (2,9ммоль) 2-(4,6-диметокси-пиримидин-2-илокси)-3-метил-сульфинил-3,3-дифенил-пропионовой кислоты в 15мл ледяной уксусной кислоты при  $0^{\circ}\text{C}$  и прикалывают 294мкл 30%-ной перекиси водорода. Перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, выливают на воду, экстрагируют дихлорметаном и промывают растворами тиосульфата натрия и поваренной соли. После сушки выделяют 1 г вещества в виде белой пены.

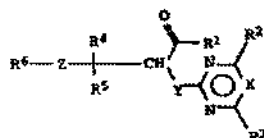
Пример 25

2-(4,6-диметокси-пиримидин-2-илокси)У3-метилсульфинил-3,3-дифенил-пропионовая кислота

Вносят 0,6г (1,45ммоль) 2-(4,6-диметокси-пиримидин-2-илокси)-3-метил-сульфинил-3,3-дифенил-пропионовой кислоты в 15мл ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре и прикалывают 294мкл 30%-ной перекиси водорода. Перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем нагревают еще 3 часа при  $50^{\circ}\text{C}$ , выливают на воду, экстрагируют дихлорметаном и промывают растворами тиосульфата натрия и поваренной соли. После сушки выделяют 400 мг твердого белого вещества.

Аналогично получают приведенные в таблице 1 соединения

Таблица 1



№	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	T, m. °C
1-1	OMe	фенил	метил	OMe	OMe	CH	O	O	81
1-2	OH	"	"	OMe	OMe	CH	O	O	167
1-3	OH	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-CH <sub>3</sub>	OMe	OMe	CH	O	O	
1-4	OH	"	этил	OMe	OMe	CH	O	O	81 раз.
1-5	OH	"	изо-пропил	OMe	OMe	CH	O	O	182
1-6	OH	"	метил	OMe	OMe	CH	O	S	168
1-7	OH	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OMe	OMe	CH	O	O	
1-8	OH	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OMe	OMe	CH	S	O	
1-9	OH	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OMe	OMe	C-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	O	
1-10	OH	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OMe	OMe	C-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	O	
1-11	OH	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OMe	NH-OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
1-12	OH	"	н-пропил	OMe	OMe	CH	O	O	174
1-13	OMe	"	"	OMe	OMe	CH	O	O	
1-14	OH	H	H	OH	OH	CH	O	O	

№	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	T, m. °C
1-15	OH	фенил	н-бутил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-16	OH	"	н-бутил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-17	OH	"	"	OMe		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	
1-18	OH	"	трет. бутил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-19	OH	"	изопропил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-20	OH	"	циклопентил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-21	OH	"	циклогексил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-22	OH	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	OMe	OMe	CH	O	O	
1-23	OH	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	OMe	OMe	CH	O	O	173
1-24	OH	"	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	OMe	OMe	CH	O	O	
1-25	OH	"	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	OMe	OMe	CH	O	O	
1-26	OH	"	глицеролилацетат	OMe	OMe	CH	O	O	115
1-27	OH	"	H	OMe	OMe	CH	O	O	
1-28	OH	"	метил	OMe	OMe	CH	O	-	
1-29	OH	"	фенил	OMe	OMe	CH	O	O	136
1-30	OH	"	"	OMe		O-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -C	O	O	
1-31	OMe	"	"	OMe	OMe	CH	O	O	
1-32	OH	"	4-изопропилацетат	OMe	OMe	CH	O	O	
1-33	OH	"	4-метил-5-фенил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-34	OH	"	4-метил-О-фенил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-35	OH	"	3-этилфенил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-36	OH	"	2-метилфенил	OMe	OMe	CH	O	O	

№	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	T, m. °C
1-37	OH	фенил	2-хлорфенил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-38	OH		3-бромфенил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-39	OH		4-фторфенил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-40	OH		"	OMe	OMe	CH	S	O	
1-41	OH		4-метилфенил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-42	OH		3-нитрофенил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-43	OH		2-гидроксифенил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-44	OH		3,4-диметоксифенил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-45	OH		3,4-диоксиметилфенил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-46	OH		3,4,5-триоксифенил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-47	OH		бензил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-48	OH		2-хлорбензил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-49	OH		3-бромбензил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-50	OH		4-фторбензил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-51	OH		2-метилбензил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-52	OH		"	OMe		O-CH-CH <sub>2</sub> -C	O	O	
1-53	OH		3-этилбензил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-54	OH		4-изопропилбензил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-55	OH		4-нитропропилбензил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-56	OH		2-Ме-5-пропилбензил	OMe	OMe	CH	O	O	
1-57	OH		"	OMe	OMe	CH	O	O	
1-58	OH		4-Ме-2-пропилбензил	OMe	OMe	CH	O	O	

Nr	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	T, °C
I-59	OH	фенил	3,4-диоксиметилбензил	OMe	OMe	CH	O	O	
I-60	OH	4-фторфенил	метил	OMe	OMe	CH	O	O	163-165 разл.
I-61	OMe	"	"	OEI	OEI	CH	O	O	
I-62	OH	4-хлорфенил	"	OMe	OMe	CH	O	O	
I-63	OH	4-Me-O-фенил	"	OMe	OMe	CH	O	O	
I-64	OH	"	этил	OMe	OMe	CH	O	O	
I-65	OH	4-Me-фенил	метил	OMe	OMe	CH	O	O	
I-66	OH	"	"	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O	O	
I-67	OH	3-CF <sub>3</sub> -фенил	n-пропил	OMe	OMe	CH	O	O	
I-68	OH	"	"	OMe	O-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -C		O	O	
I-69	OH	4-NO <sub>2</sub> -фенил	метил	OMe	OMe	CH	O	O	
I-70	OH	"	"	OMe	O-CH=CH-C		O	O	
I-71	OH	3-хлорфенил	этил	OMe	OMe	CH	O	O	
I-72	OH	2-фторфенил	метил	OMe	OMe	CH	O	O	193-194 разл.
I-73	OH	"	"	OMe	OMe	CH	S	O	
I-74	OH	2-Me-O-фенил	"	OMe	OMe	CH	O	O	
I-75	OH	"	"	OMe	OMe	CH	O	S	
I-76	OH	3,4-диоксифенил	"	OMe	OMe	CH	O	O	
I-77	OH	3,4-диоксиметилбензил	"	OMe	OMe	CH	O	O	
I-78	OH	n-CF <sub>3</sub> -фенил	"	OMe	OMe	CH	O	O	
I-79	OH	фенил	"	OMe	OEI	CH	O	O	
I-80	OMe	"	"	OMe	OEI	CH	S	O	

Nr	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	T, °C
I-81	OH	фенил	этил	OMe	NH-OMe	CH	O	O	
I-82	OH	n-метил-O-фенил	n-пропил	OMe	OCF <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-83	OH	фенил	метил	OMe	CF <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-84	OH	"	"	OMe	CF <sub>3</sub>	N	O	O	
I-85	OH	3,4-диметоксибензил	бензил	Me	Me		O	O	
I-86	OH	"	метил	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O	O	
I-87	OH	фенил	"	OMe	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O	O	126 разл.
I-88	OH	"	"	OMe	O-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -C		O	O	
I-89	OH	"	"	OMe	N(CH <sub>3</sub> )-CH=CH-C		O	O	118
I-90	OH	"	"	OMe	S-C(CH <sub>3</sub> )-C(CH <sub>3</sub> )-C		O	O	
I-91	OH	"	"	OMe	O-C(CH <sub>3</sub> )=CH-C		O	O	
I-92	OH	"	"	Me	O-C(CH <sub>3</sub> )-CH-C		O	O	
I-93	OH	"	"	Me	O-CH=CH-C		O	O	
I-94	OH	4-фторфенил	"	Me	S-CH=CH-C		O	O	
I-95	OH	"	H	OMe	OMe	CH	O	O	
I-96	OH	фенил	метил	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O	O	149-151 разл.
I-97	OH	"	"	метил	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O	O	157 разл.
I-98	OH	"	"	этил	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O	O	
I-99	OH	"	"	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O	O	
I-100	OH	"	"	Me	Me	CH	O	O	
I-101	OH	"	"	EI	EI	CH	O	O	
I-102	OH	"	"	Me	Me	C-CH <sub>3</sub>	O	O	

Nr	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	T, нм °C
I-103	OH	фенил	метил	OMe	Me	CH	O	O	
I-104	OH	опиокагонол	"	OMe	OMe	CH	O	O	
I-105	OH	"	"	OMe	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O	O	
I-106	OH	фенил	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	S	
I-107	OH	"	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	S	134
I-108	OCH <sub>3</sub>	"	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	S	
I-109	OH	"	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-110	OCH <sub>3</sub>	2-фторфенил	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-111	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-хлорфенил	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	O	O	
I-112	ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-бромфенил	"	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	S	O	
I-113	O-CH <sub>2</sub> -O-CH	фенил	этил	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-114	OH	"	пропил	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	S	
I-115	OCH <sub>3</sub>	"	изо-пропил	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-116	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	втор. бутил	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH	S	O	
I-117	ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-метоксифенил	метил	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-118	ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-метоксифенил	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-119	ON-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub> -фенил	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-120	ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	фенил	1-фенилпропан-3-ил	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	N	O	S	
I-121	ON-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-гидроксифенил	метил	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	O	O	
I-122	ONSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-CF <sub>3</sub> -фенил	"	OCH <sub>3</sub>	Cl	N	O	O	
I-123	NH-фенил	4-диметиламинофенил	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	O	
I-124	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	фенил	трифторэтил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O	

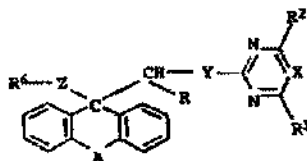
Nr	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	T, нм °C
I-125	ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	фенил	бензил	Cl	Cl	CH	O	O	
I-126	ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	2-метоксипропил	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -		S	O	
I-127	OH	"	фенил	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-128	OH	"	"	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		O	O	
I-129	OH	"	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	O	O	
I-130	OH	"	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	O	
I-131	OH	"	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	S	
I-132	OH	"	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	S	
I-133	OH	"	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-134	OH	"	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-135	OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	"	Phenyl	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-136	OH	"	2-тиазолил	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-137	OCH <sub>3</sub>	2-фторфенил	фенил	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-138	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-хлорфенил	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	O	O	
I-139	ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-бромфенил	"	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-140	O-CH <sub>2</sub> -CH	фенил	2-фторфенил	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-141	OH	"	3-хлорфенил	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	S	
I-142	OCH <sub>3</sub>	"	4-бромфенил	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-143	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	4-тиазолил	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH	S	O	
I-144	ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-метилфенил	фенил	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-145	ON-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-метоксифенил	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-146	OH	фенил	метил	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O	O	

Nr	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	T, нм °C
I-147	OH	4-фторфенил	метил	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	168 раз
I-148	OH	"	"	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O	O	
I-149	NH-SO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> -фенил	фенил	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-150	OCH <sub>3</sub>	фенил	3-тиазолил	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		O	O	
I-151	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	4-тиазолил	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	N	S	O	
I-152	ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	2-тиазолил	OCH <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	N	O	S	
I-153	ON-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-гидроксифенил	фенил	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	O	O	
I-154	NH-SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-CF <sub>3</sub> -фенил	"	OCH <sub>3</sub>	Cl	N	O	O	
I-155	NH-фенил	4-диметиламинофенил	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	O	
I-156	ONa	фенил	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	S	S	
I-157	O-CH <sub>2</sub> -C≡C	"	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	N	S	S	
I-158	OH	"	"	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH	O	S	
I-159	OCH <sub>3</sub>	"	"	OCF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-160	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	2-диметиламинофенил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-161	ON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	3-гидроксифенил	Cl	Cl	CH	O	O	
I-162	ON-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	4-трифторметилфенил	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		S	O	
I-163	NH-SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	2-оксазолил	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	N	S	S	
I-164	OH	"	метил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-165	OH	опиокагонол	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	O	
I-166	OH	"	"	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C		O	O	
I-167	OH	фенил	"	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH	O	O	
I-168	OH	"	"	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	SO <sub>2</sub>	

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	Z	T, °C
I-169	OH	фенил	метил	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH	O	SO <sub>2</sub>	
I-170	OH	3-фторфенил	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-171	OH	"	Me	OMe		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	
I-172	OH	4-фторфенил	Me	OMe		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	142-143 191°C
I-173	OH	3-метоксифенил	Me	OMe		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	158-161 разл.
I-174	OH	"	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-175	OH	"	Et	OMe		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	
I-176	OH	фенил	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	OMe		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	
I-177	OH	"	Me	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	N	O	O	181
I-178	OH	"	Me	OMe	OMe	N	O	O	
I-179	OH	3-фторфенил	Me	OMe	Me	CH	O	O	
I-180	NH-SO <sub>2</sub> -фенил	фенил	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-181	NH-SO <sub>2</sub> -Me	"	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-182	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -фенил	"	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-183	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -Me	"	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-184	CN	"	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-185	тетразол	"	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-186	NH-SO <sub>2</sub> -фенил	"	Me	OMe	OMe	CH	O	O	167
I-187	N-метилтетразол	"	Me	OMe	OMe	CH	O	O	
I-188	ONa	"	Me	OMe		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	122-139 (разл.)
I-189	OH	o-фторфенил	Me	OMe		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	140-144 (разл.)
I-190	OH	m-метилфенил	Me	OMe	OMe	CH	O	O	169-177

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	Z	T, °C
I-191	OH	m-метилфенил	Me	OMe		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	119-135 разл.
I-192	OH	p-фторфенил	Me	OMe	Me	CH	O	O	137-140 разл.
I-193	OH	m-фторфенил	Me	Me		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	150-152
I-194	OH	p-фторфенил	Me	Me		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	169-178

Таблица II



№	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	Z	T, °C
II-1	OH	связь	метил	OMe	OMe		CH	O	O	96-98
II-2	OH	CH <sub>2</sub>	"	OMe	OMe		CH	O	O	
II-3	OH	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	"	OMe	OMe		CH	O	O	
II-4	OH	CH=CH	"	OMe	OMe		CH	O	O	
II-5	OH	O	"	OMe	OMe		CH	O	O	
II-6	OH	2	"	OMe	OMe		CH	O	O	
II-7	OH	NH(CH <sub>3</sub> )	"	OMe	OMe		CH	O	O	
II-8	OH	связь	изо-пропил	OMe	OMe		CH	O	O	137-139

№	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Y	Z	T, °C
II-9	OH	связь	p-изопропилфенил	OMe	OMe		CH	O	O	
II-10	OH	"	бензил	OMe	OMe		CH	O	O	
II-11	OH	CH=CH	этил	OMe	OMe		CH	O	O	
II-12	OH	CH=CH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	OMe	OMe		CH	O	O	
II-13	OH	CH=CH	циклогексилметил	OMe	OMe		CH	O	O	
II-14	OH	CH=CH	метил	OMe			O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	
II-15	OH	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	этил	OMe			O-CH=CH-C	O	O	
II-16	OH	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	метил	OMe			CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	
II-17	OH	связь	"	OMe			CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	147

## Пример 35

Согласно описанному выше опыту по связыванию были измерены данные по связыванию рецепторов для приведенных ниже соединений

Результаты представлены в таблице 2

Таблица 2

Данные по связыванию рецептора (значения K<sub>d</sub>)

об'єднання	ЕТА [нМ]	ЕТБ [нМ]
I-2	6	34
I-29	86	180
I-5	12	160
I-4	7	2500
I-87	1	57
I-89	86	9300
I-103	0,4	29
I-107	3	485
I-12	19	1700
I-26	23	2000
I-23	209	1100
I-47	150	1500
I-60	33	970
I-96	0,6	56
II-3	107	7300
II-1	28	2300

N <sub>L</sub>	R <sup>1</sup>	A	R <sup>5</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	T, мл.°C
II-9	OH	связь	п-неопротилфенил	OMe	OMe	CH	O	O	
II-10	OH	связь	бензил	OMe	OMe	CH	O	O	
II-11	OH	CH-CH	этил	OMe	OMe	CH	O	O	
II-12	OH	CH-CH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	OMe	OMe	CH	O	O	
II-13	OH	CH-CH	диэтилопропильметил	OMe	OMe	CH	O	O	
II-14	OH	CH-CH	метил	OMe		O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	
II-15	OH	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	этил	OMe		O-CH-CH-C	O	O	
II-16	OH	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	метил	OMe		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	
II-17	OH	связь	»	OMe		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C	O	O	147

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71