



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1428203** **A3**

(51) 4 C 07 D 498/04, 513/04, A 61 K 31/415

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

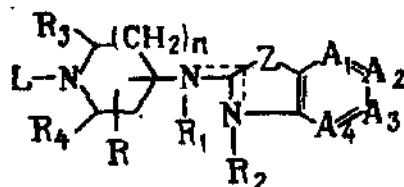
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 3982357/23-04
(22) 12.11.85
(31) 677412
(32) 03.12.84
(33) US
(46) 30.09.88. Бюл. № 36
(71) Жансен Фармасетика Н.В. (ВЕ)
(72) Реймонд Антуан Стокброекс,
Марсель Геребернус Мария Льюнкс
и Франс Эдуард Жанссенс (ВЕ)
(53) 547.789.6.07(088.8)
(56) Патент США № 4219559,
кл. 424-267, 1980.

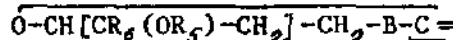
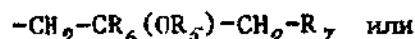
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
БЕНЗОКСАЗОЛАМИНА ИЛИ БЕНЗОТИАЗОЛАМИ-
НА, ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕ-
МЫХ СОЛЕЙ, ИЛИ ИХ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ

(57) Изобретение касается гетероцик-
лических соединений, в частности спо-
соба получения производных бензокса-
золамина или бензотиазоламина общей
формулы I L - X, где X - группа
формулы



где $[A_1=A_2-A_3=A_4]$ формулы
-CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-
-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -CH=CH-CH=N-,
которые могут быть моно- или дизаме-
щены галогеном, C₁-C₆-алкилом, OH
или C₁-C₆-алкоксигруппой; Z - кисло-
род или сера, n - 0 или 1, R - H,
C₁-C₆-алкил, OH или C₁-C₆-алкоксил;

R₁ и R₂-H, C₁-C₆-алкил или арил-
-C₁-C₆-алкил; пунктир - двойная связь
между атомами азота и углерода в со-
ответствующем положении при отсутст-
вии R₁ или R₂, и R₃-R₄-H или
(R₃+R₄) = -CH₂-CH₂-; L - C₁-C₁₂-
-алкил, замещенный C₁-C₆-алкил, арил-
-C₂-C₆-алкенил, C₃-C₆-циклоалкил
(он может быть замещен); L - группа
формул



при R₅-H или C₁-C₁₂-алкилкарбонил; R₆-
-H, или C₁-C₆-алкил, R₇-арил, груп-
па R₈-O- или R₈-S-, B - метилен или
кислород при R₈-H, арил, 2,3-ди-
гидро-1H-инденил; (2,3-дигидро-1,4-
-бензодиоксин-2-ил)метил; (2H-1-
-бензопиран-2-ил)метил; фенил, заме-
щенный C₂-C₆-алкенилокси-, C₁-C₆-ал-
килкарбониламино- или C₁-C₆-алкилфе-
нилкарбонильной группой, и в которой:
а) замещенный C₃-C₆-циклоалкил это
C₃-C₆-циклоалкил, моно- или дизаме-
щенный арилом, CN или арилоксигруп-
пой, б) замещенный C₁-C₆-алкил это
C₁-C₆-алкил, замещенный C₃-C₆-цикло-
алкилом, пиридилом, арилом, пириди-
нилоксигруппой, бензимидазолилом,
индолилом, изоксазолилом (он может
быть замещен фенилом), 3-оксо-1,2,4-
-триазоло [4,5-а] пиридин-2-(3H)-илом,
группами формул -Y-Ag, -O-R₉ или
O-CH-CH₂-B-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH=CH; при
Y = -O-, -S-, -NH-, -C(O)NH-, >CH-CN,

(19) **SU** (11) **1428203** **A3**

$>CH-OR_{10}$ или $>SO_2$, R_9-H , арил- C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -циклоалкил, фенил, замещенный фенилом или C_1-C_6 -алкилоксикарбонил, $R_{10}-H$ или C_1-C_6 -алкил, Ar - фенил (он может быть моно-, ди- или тризамещен C_1-C_6 -алкилом, галогеном, CF_3 , CN , C_1-C_6 -алкилоксигруппой, C_1-C_6 -алкилкарбонил, NO_2 , NH_2 или аминокарбонил), или их фармацевтически приемлемых солей, или их стереоизомеров, обладающих антианоксической активностью, что может быть использовано в медицине. Цель изобретения - создание новых более активных веществ указанного класса. Процесс ведут реакцией соединений общих формул NX и LW , где

L и X указаны; W - галоген или мезитная группа, в присутствии карбоната щелочного металла или триэтиламина (при необходимости в присутствии иодида щелочного металла) в среде растворителя - N,N -диметилформамида, N,N -диметилацетамида, 4-метил-2-пентанона или ацетона, при температуре от $60^\circ C$ до кипения реакционной смеси. Целевой продукт выделяют в виде основания или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера. Новые вещества обладают антианоксической активностью при эффективной дозе $ED_{50} = 0,63 - 10$ мг/кг (против > 40 мг/кг для известных соединений) и токсичности $LD_{50} > 40$ мг/кг. 17 табл.

1

Изобретение относится к новым производным бензоксазола и бензотиазола, обладающим ценными фармакологическими свойствами и которые могут найти применение в медицине.

Цель изобретения - способ получения новых производных бензоксазола и бензотиазола, обладающих более высокой антианоксической активностью.

Нижеследующие примеры иллюстрируют синтез промежуточных и целевых соединений и их биологическую активность.

А. Получение промежуточных соединений.

Пример 1. Смесь 100 ч этилового эфира 4-оксо-1-пиперидинкарбоновой кислоты, 42 ч 2-пропанамина, 2 ч раствора тиофена в метаноле (4%-ный раствор) и 400 ч. метанола гидрируют при нормальном давлении и при комнатной температуре в присутствии 5 ч. 10%-ного палладия на угле. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывают и фильтрат упаривают, получая 118 ч. (94%) этилового эфира 4-[(1-метилэтил)амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты (1).

Подобным путем получают также: этиловый эфир 3-(метиламино)-8-азабицикло [3, 2, 1] октан-8-карбоновой кислоты (2);

2

этиловый эфир 3-(метиламино)-1-пиперидинкарбоновой кислоты (3);

этиловый эфир цис-3-(фенилметокси)-4-[(фенилметил)амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты (4);

этиловый эфир 4-(бутиламино)-1-пиперидинкарбоновой кислоты (5);

монохлоргидрат этилового эфира цис-3-метокси-4-(метиламино)-1-пиперидинкарбоновой кислоты; т. пл. $169,1^\circ C$ (6);

монохлоргидрат этилового эфира цис-4-(метиламино)-3-(фенилметокси)-1-пиперидинкарбоновой кислоты, т. пл. $181,5^\circ C$ (7);

этиловый эфир (цис + транс)-3-метил-4-(метиламино)-1-пиперидинкарбоновой кислоты (8);

этиловый эфир 3-(метиламино)-1-пирролидинкарбоновой кислоты (9).

Пример 2. 150 ч. этилового эфира цис-4-(метиламино)-3-(фенилметокси)-1-пиперидинкарбоновой кислоты в 560 ч. метанола гидрируют при нормальном давлении и при $50^\circ C$ в присутствии 10 ч. 10%-ного палладия на угле. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывают и фильтрат упаривают, получая 101 ч. (95%) этилового эфира цис-3-окси-4-(метиламино)-1-пиридинкарбоновой кислоты (10).

Подобным путем получают также этиловый эфир цис-4-амино-3-окси-1-пиперидинкарбоновой кислоты, т. кип. 175-185°C/0,4 мм рт. ст. (11).

Пример 3. Смесь 8,6 ч гидроксид натрия и 120 ч. воды перемешивают при температуре ниже 10°C и к смеси последовательно добавляют 17 ч. сероуглерода и 35 ч. этилового эфира 3-амино-1-пирролидинкарбоновой кислоты. Перемешивание продолжают еще в течение 3 ч. Затем к смеси добавляют по каплям 23,5 ч. этилового эфира хлормуравьиной кислоты. После завершения прибавления перемешивание продолжают в течение 2 ч при 60°C. Реакционную смесь экстрагируют толуолом. Экстракт высушивают, фильтруют и упаривают, получая 55 ч. (100%) этилового эфира 3-изотиоцианата-1-пирролидинкарбоновой кислоты (12).

Подобным путем получают также этиловый эфир 4-изотиоцианато-1-пиперидинкарбоновой кислоты (13).

Пример 4. Смесь 107 ч. этилового эфира 4-изотиоцианато-1-пиперидинкарбоновой кислоты, 53,5 ч. N-метиланилина, 1 ч. N,N-диметил-4-пиридинамина и 450 ч. толуола при перемешивании кипятят с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь упаривают. Остаток кристаллизуют из диизопропилового эфира. Продукт реакции отфильтровывают и сушат, получая 68 ч. (42%) этилового эфира 4-[[метилфениламино]тиоксометил]амино-1-пиперидинкарбоновой кислоты, т. пл. 95,2°C (14).

Подобным путем получают также:

этиловый эфир 4-[(фениламино)тиоксометиламино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты (15);

этиловый эфир 4-[[2-оксифенил)аминотиоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты, т. пл. 130°C (16).

Пример 5. К перемешиваемому раствору 91 ч. этилового эфира 4-(метиламино)-1-пиперидинкарбоновой кислоты в 420 ч. диизопропилового эфира по каплям добавляют 75 ч. 1-фтор-3-изотиоцианатобензола. После завершения прибавления перемешивание продолжают еще в течение 1 ч. Выпадающий в осадок продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая

150 ч. (90%) этилового эфира 4-[[3-фторфенил)аминотиоксометил]метиламино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты; т. пл. 175,2°C (17).

5 Подобным путем получают соединения, указанные в табл. 1.

Подобным путем получают также:

этиловый эфир 3-[метил (фениламино)тиоксометил]амино]-3-азабицикло-[3,2,1]октан-8-карбоновой кислоты; т. пл. 143,9°C (35);

этиловый эфир 3-[метил[(фениламино)тиоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты (36);

этиловый эфир 3-[метил[(фениламино)тиоксометил]амино]-1-пирролидинкарбоновой кислоты, т. пл. 145,4°C (37).

20 **Пример 6.** Смесь 55 ч. этилового эфира 3-изотиоцианато-1-пирролидинкарбоновой кислоты, 23,6 ч. 2-аминофенола и 320 ч. ацетонитрила перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем к смеси добавляют 93 ч. окиси ртути (II) и 0,5 ч. серы, энергично перемешивая при этом. Реакционную смесь перемешивают и кипятят с обратным
25 холодильником в течение ночи. После охлаждения смесь фильтруют через диатомовую землю и фильтрат упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь хлороформа и метанола (99:1 по
30 объему), в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают, получая 38 ч. (64%) этилового эфира 3-[(2-бензоксазолил)амино]-1-пирро-
35 лидинкарбоновой кислоты в виде остатка (38).

Подобным путем получают также:

монобромгидрат этилового эфира 4-(2-бензоксазолиламино)-1-пиперидинкарбоновой кислоты (39);

45 монобромгидрат этилового эфира 4-[(оксазол [4,5-в] пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты, т. пл. 203,0°C (40);

50 этиловый эфир 4-[(оксазол [4,5-d] пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты (41).

55 **Пример 7.** К перемешиваемой смеси 196 ч. этилового эфира 4-[этил[(фениламино)тиоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты и 1600 ч. четыреххлористого углерода по каплям добавляют 89 ч. брома при комнатной температуре. После завер-

шения прибавления перемешивание продолжают сначала при комнатной температуре в течение 30 мин, а в дальнейшем при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают и четыреххлористый углерод декантируют, получая 194 ч. (100%) этилового эфира 4-[(2-бензотиазолил)этиламино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты в виде маслянистого остатка (42).

Подобным путем получают также соединения, указанные в табл. 2.

Подобным путем получают также: этиловый эфир 3-(2-бензотиазолил)метиламино-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-карбоновой кислоты (59);

этиловый эфир 3-[(2-бензотиазолил)метиламино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты (60);

этиловый эфир 3-[(2-бензотиазолил)метиламино]-1-пирролидинкарбоновой кислоты, монобромгидрат (61);

этиловый эфир 4-[(3-метил-2(3H)-бензотиазолил)амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты (62).

Пример 8. К перемешиваемой смеси 103,1 ч. этилового эфира 4-[[[(3-хлорфенил)амино]-тиоксометил]-метиламино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты и 960 ч. четыреххлористого углерода по каплям добавляют 45,4 ч. брома при $\sim 20^\circ\text{C}$. После завершения прибавления перемешивание продолжают сначала при комнатной температуре в течение 45 мин, а в дальнейшем при температуре кипения с обратным холодильником в течение 35 ч. Реакционную смесь охлаждают и четыреххлористый углерод декантируют, получая 126 ч. (100%) монобромгидрата этилового эфира 4-[(7-хлор-2-бензотиазолил)метиламино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты в виде остатка (63).

Пример 9. К перемешиваемой смеси 124 ч. этилового эфира 4-[[[(4-метоксифенил)амино]тиоксометил]метиламино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты и 1500 ч. четыреххлористого углерода по каплям медленно прибавляют 112,6 ч. брома при комнатной температуре. После завершения прибавления перемешивание продолжают сначала при комнатной температуре в течение 30 мин, а в дальнейшем при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения четыреххлористый углерод

декантируют, получая 110 ч. (73%) этилового эфира 4-[(5-бром-6-метокси-2-бензотиазолил)метиламино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты в виде остатка (64).

Пример 10. Смесь 51 ч. этилового эфира 4-изотиоцианато-1-пиперидинкарбоновой кислоты, 30 ч. 2-хлор-3-пиридинамина и 240 ч. этанола перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. После добавления 70 ч. диизопропилового эфира продукт реакции оставляют кристаллизоваться. Его отфильтровывают и высушивают, получая 40 ч. (50%) монохлоргидрата этилового эфира 4-(тиазоло[5,4-в]пиридин-2-иламино)-1-пиперидинкарбоновой кислоты (65).

Пример 11. Смесь 8,5 ч. этилового эфира 4-амино-1-пиперидинкарбоновой кислоты и 2,6 ч. 2-(метилсульфонил)тиазоло[4,5-с]пиридина плавят в течение 1 ч при 120°C . После охлаждения смесь растворяют в хлороформе. Содержимое колбы промывают водой и гидроокисью натрия, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смесь хлороформа и метанола (99:1 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают. Остаток перемешивают в теплом диизопропиловом эфире. Продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 2,8 ч. (76%) этилового эфира 4-[(тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты, т. пл. 213°C (66).

Пример 12. Смесь 20 ч. монобромгидрата этилового эфира 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты и 300 ч. 48%-ной бромистоводородной кислоты перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривают и остаток кристаллизуют из метанола, получая 17 ч. (85%) дибромгидрата N-метил-N-(4-пиперидинил)-2-бензотиазоламина; т.пл. 260°C (67).

Раствор 427 ч. моногидрата дибромгидрата N-метил-N-(4-пиперидинил)-2-бензотиазоламина в 1500 частей воды обрабатывают 50%-ным раствором гидроокиси натрия. Продукт реакции

экстрагируют дважды хлороформом. Объединенные органические фазы промывают водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток кристаллизуют из 490 ч. диизопропилового эфира. Продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 248 ч (100%) N-метил-N-(4-пиперидинил)-2-бензотиазоламина; т. пл. 86,9°C (68).

Подобным путем получают также соединения, приведенные в табл. 3.

Подобным путем получают также:
N-(1-метилтиазоло [5,4-в] пиридин-2-(1H)-илиден)-4-пиперидинамина (92);

(E) - 2-бутендиоат (1:1) N-(2-бензотиазолил)-N-метил-8-азабицикло-[3,2,1]октан-3-амина; т. пл. 236,1°C (93);

N-метил-N-(3-пиперидинил)-2-бензотиазоламин (94);

этандиоат (1:1) N-метил-N-(3-пирролидинил)-2-бензотиазоламина, т. пл. 157,0°C (95);

N-(3-метил-2-(3H)-бензотиазолил-иден)-4-пиперидинамина; т. пл. 198,5°C (96);

N-метил-N-(3-пирролидинил)-2-бензотиазоламин (97);

N-(4-пиперидинил)тиазоло [4,5-с]-пиридин-2-амин (98);

N-(4-пиперидинил)оксазоло [4,5-в]-пиридин-2-амин (99).

Подобным путем получают также N-(4-пиперидинил)оксазоло [4,5-о] пиридин-2-амин (100).

Пример 13. Смесь 100 ч. монобромгидрата этилового эфира (цис + транс)-4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-3-метил-1-пиперидинкарбоновой кислоты и 600 ч. 48%-ной бромистоводородной кислоты перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь упаривают. Остаток кристаллизуют из изопропилового спирта и получают две фракции. Первую фракцию растворяют в воде. Раствор обрабатывают гидроокисью натрия. Продукт реакции экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают водой, высушивают, фильтруют и упаривают, получая 30 ч. (48%) (цис + транс)-N-метил-N-(3-метил-4-пиперидинил)-2-бензотиазоламина (101) в виде маслянистого остатка. Вторую фракцию растворяют в воде. Раствор обрабаты-

вают гидроокисью натрия. Продукт реакции экстрагируют хлороформом. Органический слой промывают водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток превращают в бромистоводородную соль в метаноле. Соль отфильтровывают и высушивают, получая 16,6 ч. дибромгидрата цис-N-метил-N-(3-метил-4-пиперидинил)-2-бензотиазоламина; т. пл. 266,7°C (102).

Пример 14. К перемешиваемой смеси 38 ч. этилового эфира 3-[(2-бензоксазолил)амино]-1-пирролидинкарбоновой кислоты, 150 ч. диметилсульфоксида и 135 ч. бензола порциями добавляют 7,25 ч. 50%-ной дисперсии гидрата натрия в масле при температуре ниже 10°C. После перемешивания по каплям при той же температуре добавляют 21,6 ч. йодистого метила. После завершения прибавления перемешивание продолжают в течение ночи при 50°C. Добавляют 1000 ч. воды и продукт реакции экстрагируют толуолом. Экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток превращают в хлористоводородную соль в изопропиловом спирте. Соль отфильтровывают и сушат, получая 40 ч. (80%) дихлоргидрата этилового эфира 3-[(2-бензоксазолил)метиламино]-1-пирролидинкарбоновой кислоты (103).

Подобным путем получают также: монобромгидрат этилового эфира 4-[(2-бензоксазолил)метиламино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты; т. пл. 152,6°C (104);

этиловый эфир 4-(1-метилтиазоло [5,4-в] пиридин-2(1H)-илиденамино)-1-пиперидинкарбоновой кислоты (105);

этиловый эфир 4-[метил(тиазоло [5,4-в] пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты (106).

Пример 15. К перемешиваемой смеси 32,1 ч. 3-фторфенола, 122 ч. 1,6-дибромгексана и 200 ч. воды по каплям добавляют раствор 20 ч. гидроокиси натрия в 100 ч. воды при кипячении обратным холодильником. После завершения прибавления перемешивание продолжают в течение 24 ч при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения продукт реакции экстрагируют трижды хлороформом. Объединенные экстракты высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток перегоняют, получая 40 ч. (50%) 1-[(6-

-бромгексил)окси]-3-фторбензола; т.пл. 45 - 90°C/0,05 мм рт.ст. (107).

Подобным путем получают также соединения, приведенные в табл. 4.

Следуя тем же методикам и используя соответствующие исходные соединения, получают также:

[(6-бром-2-нафтаенилокси)метил]-оксиран (125);

(4-метилфенил)[4-(оксиранилметокс)фенил]метанол (126);

[(2,6-диметилфенокси)метил]оксиран, т. кип. 85-90°C/0,2 мм рт.ст. (127);

[(2-бром-4-фторфенокси)метил]оксиран; т.кип. 105°C при 66,5 Па (128).

Пример 16. К перемешиваемому и охлаждаемому (температура 0°C) раствору 63 ч. 2-фенилциклопропан-метанола в 378 ч. диэтилового эфира по каплям прибавляют 63 ч. трехбромистого фосфора. Температуру смеси доводят до комнатной т-ы при постоянном перемешивании и содержимое продолжают перемешивать в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в 90 ч. ледяной воды и слои разделяют. Органический слой промывают последовательно дважды водой и один раз раствором бикарбоната натрия, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток перегоняют, получая 67 ч. (74,5%) (1-бром-3-бутенил)бензола; т. кип. 85-94°C/10,4 мм рт. ст. (129).

Пример 17. Смешивают 32 ч. 1-[(3-хлорпропил)тио]-4-фторбензола, 50 ч. перекиси водорода и 112,5 ч. ледяной уксусной кислоты, происходит экзотермическая реакция и температура повышается до ~ 60°C. Содержимое перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, затем при перемешивании охлаждают в течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь разлагают 500 ч. воды. Водяной слой отделяют и экстрагируют один раз диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывают водой, высушивают сульфатом натрия и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из диэтилового эфира, получая после охлаждения до -20°C 18 ч. 1[(3-хлорпропил)сульфонил]-4-фторбензола (130).

Пример 18. К перемешиваемой и кипящей с обратным холодильником

смеси 56 ч. литийалюминийгидрида и 1000 ч. тетрагидрофурана по каплям добавляют раствор 359 ч. 2-(2,5-ди-

метилфенокси)пропановой кислоты в 1000 ч. тетрагидрофурана. После завершения прибавления перемешивание продолжают при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждают и разлагают путем последовательного добавления 55 ч. воды, 45 ч. 15%-ного раствора гидроксида натрия и 190 ч. воды и содержимое перемешивают в течение 30 мин. После подкисления хлористоводородной кислотой неорганическое вещество отфильтровывают. Фильтрат высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток перегоняют, получая 73 ч. 2-(2,5-диметилфенокси)-1-пропанола, т. кип. 150°C/11 мм рт.ст. (131).

Пример 19. К перемешиваемой и охлаждаемой смеси 33,25 ч. 2-(фенилметокси)-1-пропанола и 20 ч. пиридина по каплям добавляют раствор 25,2 ч. метансульфонилхлорида в 8 ч. пиридина при 0-5°C. После завершения прибавления перемешивание продолжают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают на смесь льда и ледяной воды и продукт реакции экстрагируют трижды хлороформом. Объединенные экстракты высушивают, фильтруют и упаривают. Маслянистый остаток перегоняют, получая 41 ч. метансульфонатного эфира 2-(фенилметокси)-1-пропанола; т.кип. 151-152°C/0,03 мм рт. ст. (132).

Подобным путем получают также: метансульфонатный эфир 2-(3-метилфенокси)-1-пропанола; т.кип. 120°C/0,0002 мм рт.ст. (133); метансульфонатный эфир 2-(2,6-диметилфенокси)-1-пропанола; т. кип. 110°C/0,0002 мм рт.ст. (134); метансульфонатный эфир -(3,5-диметилфенокси)-1-пропанола, т. кип. 115°C/0,0004 мм рт.ст. (135); метансульфонатный эфир 2-(2,6-дихлорфенокси)-1-пропанола; т. кип. 120°C/0,002 мм рт.ст. (136); п-толуолсульфонатный эфир 3,4-дигидро-2Н-1-бензоспиран-2-метанола; т. пл. 59,4°C (137).

Пример 20. Смесь 6,72 ч. 4-фторфенола, 8,4 ч карбоната калия и 200 ч 4-метилпентанола-2 азеотропно перегоняют. Затем добавляют 17,1 ч. 4-(фенилметокси)циклогексилметан-

сульфоната и содержимое перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение двух дней, используя водоотделитель. После охлаждения добавляют воду и слои разделяют. Органический слой промывают раствором гидроокиси натрия и водой, высушивают, фильтруют и упаривают, получая 17,7 ч. (98,3%) 1-фтор-4-[[4-(фенилметокси)циклогексил]окси]бензола в виде остатка (138).

7,1 ч. 1-фтор-42 [[4-(фенилметокси)циклогексил]окси]бензола и 160 ч. метанола гидрируют при нормальном давлении и при комнатной температуре в присутствии 2 ч. 10%-ного палладия на угле. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывают с помощью фильтра Гифло и фильтрат упаривают, получая 8,9 ч. (74,3%) 4-(4-фторфенокси)циклогексанола в виде остатка (139).

К перемешиваемой и охлаждаемой смеси 8,9 ч. 4-(4-фторфенокси)циклогексанола и 160 ч. ацетона по каплям добавляют 13 ч. раствора: 26,7 ч. трехокси хрома в 42,3 ч. концентрированной серной кислоты, разбавленной водой до достижения объема 100 ч. 30 при температуре ниже 5°C. После завершения прибавления перемешивание продолжают в течение 3 ч при комнатной температуре. После добавления нескольких частей метанола реакционную смесь выливают в воду. Продукт реакции экстрагируют хлористым метиленом. Экстракт высушивают, фильтруют и упаривают, получая 8,4 ч (96,1%) 4-(4-фторфенокси)циклогексанона в виде остатка (140).

Пример 21. К перемешиваемой и охлаждаемой (баней с ледяной водой) смеси 72 ч. 2-этил-3,4-дигидро-2H-1-бензопирана, 45 ч. бикарбоната натрия и 2860 ч. хлористого метилена быстро прибавляют 102,4 ч. 3-хлорбензолкарбоновой перкислоты при ~10°C. Температуру смеси доводят до комнатной и перемешивание продолжают в течение 4 дней. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат промывают последовательно водой, насыщенным раствором сульфита натрия, 5%-ным раствором гидроокиси натрия и снова водой. Органическую фазу высушивают, фильтруют и упаривают. Маслянистый остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, исполь-

зуя смесь хлороформа и петролейного эфира (50:50 по объему) в качестве элюента.

5 Первую фракцию (непрореагировавшее исходное соединение) собирают и элюент упаривают. Остаток растворяют в 1300 ч. хлористого метилена и при ~10°C добавляют 30 ч. 3-хлорбензолкарбоновой перкислоты. После перемешивания в течение 8 ч при комнатной температуре добавляют дополнительно 30 ч. 3-хлорбензолкарбоновой перкислоты и перемешивание продолжают в течение 12 ч. Смесь фильтруют и фильтрат промывают последовательно водой, насыщенным раствором сульфита натрия, 5%-ным раствором гидроокиси натрия и снова водой. Органическую фазу высушивают, фильтруют и упаривают. Маслянистый остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь хлороформа и петролейного эфира (50:50 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают, получая 14 ч. сырого продукта. Вторую фракцию (A + B) собирают и элюент упаривают, получая 28,0 ч. сырого продукта.

Объединенные фракции сырого продукта (соответственно 14 и 28,0 ч) разделяют ЖХВД (HPL C) на силикагеле, используя толуол в качестве элюента. Первую фракцию (A - изомер) собирают, получая 12,5 ч. (A)-3,4-дигидро-2-оксиранил-2H-1-бензопирана в виде остатка (141). Вторую фракцию (B-изомер) собирают в элюент, упаривают, получая 14 ч. (B)-3,4-дигидро-2-оксиранил-2H-1-бензопирана в виде остатка (142).

Пример 22. Из перемешиваемой смеси 82 ч. 30%-ного раствора метоксида натрия и 315 частей N,N-диметилформамида отгоняют 160 ч. растворителя (температура повышается до 130°C). После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляют сначала 98 ч. триметилсульфоксидной йодида, а затем 300 ч. диметилсульфоксида. Содержимое перемешивают сначала при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем в течение 1 ч при 50°C. Смесь охлаждают до комнатной температуры и по каплям добавляют 59 ч. 1-(4-фторфенокси)-2-пропанона в течение 30 мин. После завершения прибавления перемешивание

продолжают в течение 1 ч при комнатной температуре и 2 ч при 50°C. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь выливают в ледяную воду. Продукт реакции экстрагируют диизопропиловым эфиром. Органический слой высушивают, фильтруют и упаривают, получая 54 ч. (84%) 2-[(4-фторфенокси)метил]-2-метилоксирана в виде остатка (143).

Подобным путем получают также (А) - 3,4-дигидро-2-оксиранил-2Н-1-бензопиран (144).

Пример 23. К перемешиваемому раствору 2,7 ч. натрия в 50 ч. 2-метоксизтанола прибавляют 13,2 ч. 4-фторфенола. Содержимое перемешивают в течение 15 мин. Быстро по каплям добавляют раствор 24,8 ч. метансульфонатного эфира (-) - (R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанола в 70 ч. 2-метоксизтанола. Перемешивание продолжают в течение 1,5 ч. при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения смесь выливают в ледяную воду. Продукт реакции экстрагируют толуолом. Экстракт высушивают, фильтруют и упаривают, получая 26 ч. (91,3%) (S)-4-[(4-фторфенокси)метил]-2,2-диметил-1,3-диоксолана в виде остатка (145).

Смесь 26 ч. (S)-4-[(4-фторфенокси)метил]-2,2-диметил-1,3-диоксолана, 35 ч. 2 н. хлористоводородной кислоты и 80 ч. ацетона перемешивают в течение 2 ч при кипячении с обратным холодильником. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, разбавляют 240 ч. этанола и упаривают. Остаток растворяют в хлороформе. Органический слой промывают дважды водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток кристаллизуют из хлороформа. Кристаллический продукт отфильтровывают и высушивают, получая 11 ч. (50,4%) (-)-(R)-3-(4-фторфенокси)-1,2-пропандиола, $[\alpha]_D^{25} = -10,08^\circ$ (с = 0,5% в метаноле) (146).

К перемешиваемой смеси 11 ч. (-)-(R)-3-(4-фторфенокси)-1,2-пропандиола, 23,3 ч. пиридина и 240 ч. хлороформа добавляют 12,3 ч. 4-метилбензолсульфонилхлорида. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь промывают последовательно подкисленной водой,

раствором карбоната натрия и водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией над силикагелем, используя смесь хлороформа и метанола (98:2 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают, получая 13,5 ч. (67,2%) (+)-(S)-3-(4-фторфенокси)-1,2-пропандиола 0'-4-метилбензолсульфоната, $[\alpha]_D^{25} = +11,11^\circ$ (с = 0,5% в хлороформе) (147).

К перемешиваемой смеси 13,4 ч. 0'-4-метилбензолсульфоната (+)-(S)-3-(4-фторфенокси)-1,2-пропандиола и 45 ч. тетрагидрофурана добавляют 4,9 ч. трет-бутилата калия. Содержимое перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь фильтруют с фильтром Гифло, промывают тетрагидрофураном и фильтрат упаривают. Остаток перегоняют, получая 3,8 ч. (57,3%) (-)-(R)-[(4-фторфенокси)метил]оксирана, т. кип. 54°C/66,5 Па; $[\alpha]_D^{25} = -4,08^\circ$ (с = 0,5 в хлороформе) (148).

Подобным путем получают также:

(+) - (S) - [(4-фторфенокси)метил]оксиран, т. кип. 52-53°C/66,5 Па; $[\alpha]_D^{25} = +5,27^\circ$ (с = 0,5% в метаноле); $[\alpha]_D^{25} = +9,10^\circ$ (с = 0,5% в хлористом метиле) (149).

В) Получение целевых соединений.

Пример 24. Смесь 4,4 ч. 1-хлор-3-(4-хлорбутокс)бензола, 3,7 ч. N-метил-N-(4-пиперидинил)-2-бензотиазоламина, 2,1 ч. карбоната натрия и 90 ч. N,N-диметилформамида перемешивают в течение 24 ч при 60°C. Реакционную смесь охлаждают и выливают в воду. Продукт реакции экстрагируют толуолом. Экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь хлороформа и метанола (97:3 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают. Остаток превращают в (Z)-2-бутендионатную соль в ацетоне. Соль отфильтровывают и высушивают, получая 4 ч. (49%) (Z)-2-бутендионата (1:1) N-[1-(4-(3-хлорфенокси)бутил)-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина, т. пл. 138,6°C (1).

Аналогично получают соединения, приведенные в табл. 5.

Подобным путем получают также соединения, приведенные в табл. 6.

Подобным путем получают также соединения, приведенные в табл. 7.

Используя аналогичные методики и соответствующие исходные соединения, получают также:

моногидрат дихлоргидрата 1-бутил-N-(1-метилтиазоло [5,4-в] пиридин-2-(1H)-илиден)-4-пиперидинамина; т. пл. 253,1°C (115);

моногидрат дихлоргидрата N-(1-метилтиазоло [5,4-в] пиридин-2-(1H)-илиден)-1-(2-фенилэтил)-4-пиперидинамина; т. пл. 251,7°C (116);

моногидрат (Z)-2-бутендиоата (1:2) N-метил-N-[1-(1-фенил-3-бутенил)-4-пиперидинил]-2-бензотиазоламина; т. пл. 101,7°C (117);

моногидрат дихлоргидрата N-[1-(4-(4-фторфенокси)бутил)-3-пирролидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 152,5°C (118);

этандиоат (1:1) N-[1-(4-(3-хлорфенокси)бутил)-3-пирролидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 162,7°C (119);

этандиоат (1:1) N-метил-N-[1-(3-(3-метилфенокси)пропил)-3-пирролидинил]-2-бензотиазоламина; т. пл. 108,4°C (120);

этандиоат (1:1) N-[1-(3-(3-фторфенокси)пропил)-3-пирролидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 137,0°C (121);

этандиоат (1:1) N-метил-N-[1-(4-феноксибутил)-3-пирролидинил]-2-бензотиазоламина; т. пл. 150,2°C (122).

Пример 25. Смесь 5,04 ч. 1-(3-бромпропокси)-4-метилбензола, 7,54 ч. (Z)-2-бутендиоата (1:1) N-этил-N-(4-пиперидинил)-2-бензотиазоламина, 5,3 ч. карбоната натрия, 0,1 ч. йодида калия и 180 ч. N,N-диметилформамида перемешивают и нагревают в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь выливают в воду и продукт реакции экстрагируют толуолом. Экстракт промывают трижды водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток кристаллизуют из изопропанола, получая 6 ч. (75%) N-этил-N-[1-(3-(4-метилфенокси)пропил)-4-пиперидинил]-2-бензотиазоламина; т. пл. 101,0°C (123).

Аналогично после превращения продукта реакции в целевую кислотно-аддитивную соль получают также соединения, приведенные в табл. 8.

Подобным путем получают также соединения, приведенные в табл. 9.

Подобным путем получают также:

(Z)-2-бутендиоат (1:1) N-[1-(3-(4-фторфенокси)-2-метилпропил)-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 143,6°C (168);

этандиоат (1:1) 5-метокси-N-[1-(4-(4-метоксифенокси)бутил)-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 98,2°C (169);

(Z)-2-бутендиоат (1:2) N-(3-метил-2-(3H)-бензотиазолилиден)-1-(3-(3-метилфенокси)пропил)-4-пиперидинамина; т. пл. 176,0°C (170);

(Z)-2-бутендиоат (1:2) N-(3-метил-2-(3H)-бензотиазолилиден)-1-(4-феноксибутил)-4-пиперидинамина; т. пл. 187,6°C (171);

(Z)-2-бутендиоат (1:2) 1-[4-(3-хлорфенокси)бутил]-N-(3-метил-2-(3H)-бензотиазолилиден)-4-пиперидинамина; т. пл. 164,6°C (172);

(Z)-2-бутендиоат (1:2) 1-[4-(4-фторфенокси)бутил]-N-(3-метил-2-(3H)-бензотиазолилиден)-4-пиперидинамина; т. пл. 172,6°C (173);

(Z)-2-бутендиоат (1:2) 1-[4-(4-метоксифенокси)бутил]-N-(3-метил-2-(3H)-бензотиазолилиден)-4-пиперидинамина; т. пл. 166,6°C (174);

(Z)-2-бутендиоат (1:2) N-(3-метил-2-(3H)-бензотиазолилиден)-1-(3-фенил-2-пропенил)-4-пиперидинамина; т. пл. 179,4°C (175);

5-бром-N-[1-(4-(4-фторфенокси)бутил)-4-пиперидинил]-6-метокси-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 124,6°C (176);

(Z)-2-бутендиоат (1:1) N-[1-(3-(3-фторфенокси)пропил)-4-пиперидинил]-5-метокси-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 126,3°C (177).

Пример 26. Смесь 2,3 ч. [2-(4-метоксифенил)этил]метансульфоната, 4 ч. дибромгидрата N-(4-пиперидинил)-2-бензотиазоламина, 5,3 ч. карбоната натрия, 0,1 ч. йодида калия и 90 ч. N,N-диметилформамида перемешивают в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь выливают в воду и продукт реакции экстрагируют толуолом. Экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Ос-

таток кристаллизуют из смеси изопропанола и динитропропилового эфира. Продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 1,5 ч. (41%). N-[1-[2-(4-метоксифенил)этил]-4-пиперидинил]-2-бензотиазоламина, т. пл. 141,5°C (178).

Подобным путем получают также:

N-[1-[2-(4-метоксифенил)этил]-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазол-амин; т. пл. 97,6°C (179),

N-[1-[2-(4-метоксифенил)этил]-4-пиперидинил]тиазоло[5,4-в]пиридин-2-амин; т. пл. 158,9°C (180).

Пример 27. Смесь 4,3 ч. 1-(4-хлорбутокси)-4-метоксибензола, 6,6 ч. (Z)-2-бутендиоата N-(фенилметил)-N-(4-пиперидинил)-2-бензотиазоламина, 5,3 ч. карбоната натрия, 0,1 ч. 20 йодида калия и 90 ч. N,N-диметилацетамида перемешивают в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь выливают в воду. Продукт реакции экстрагируют толуолом, экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток превращают в (E)-2-бутендиоатную соль в этаноле. Соль отфильтровывают и высушивают, получая 5,6 ч. (60%) (E)-2-бутендиоата (1:1) N-[1-[4-(4-метоксифенокси)бутил]-4-пиперидинил]-N-(фенилметил)-2-бензотиазоламина; т. пл. 178,2°C (181).

Подобным путем получают также соединения, приведенные в табл. 10.

Подобным путем получают также соединения, приведенные в табл. 11.

Подобным путем получают также (Z)-2-бутендиоат (1:2) 1-[3-(3-фторфенокси)пропил]-N-(3-метил-2-(3H)-бензотиазол-4-ил)-4-пиперидинамина; т. пл. 173,4°C (204).

Пример 28. Смесь 5,5 ч. этандиоата (1:1) цис-N-(3-метокси-4-пиперидинил)-N-метил-2-бензотиазоламина, 10,6 ч. карбоната натрия, 0,1 ч. йодида калия и 200 ч. 4-метилпентанола-2 перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до 60°C добавляют 4,4 ч. 1-хлор-4-(4-хлорбутокси)бензола. Содержимое перемешивают с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения добавляют воду и слои разделяют. Органический слой высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикаге-

ле, используя смесь хлороформа и метанола (98:2 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают. Остаток превращают в этандиоатную соль в изопропаноле. Соль отфильтровывают и высушивают, получая 6 ч. (73%) этандиоата (1:1) цис-N-[1-[4-(4-хлорфенокси)бутил]-3-метокси-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина, т. пл. 210,4°C (205).

Подобным путем получают также соединения, приведенные в табл. 12.

Подобным путем получают также:

(Z)-2-бутендиоат (1:1) N-метил-N-[2-[2-(фенилметокси)пропил]-4-пиперидинил]-2-бензотиазоламина; т. пл. 150,5°C (272);

(Z)-2-бутендиоат (1:1) N-метил-N-[1-(2-метил-3-феноксипропил)-4-пиперидинил]-2-бензотиазоламина; т. пл. 177,0°C (273);

(Z)-2-бутендиоат (1:1) N-метил-N-[1-[2-(3-метилфенокси)пропил]-4-пиперидинил]-2-бензотиазоламина; т. пл. 168,6°C (274);

(Z)-2-бутендиоат (1:1) N-[1-[2-(2,6-диметилфенокси)пропил]-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 130,4°C (275),

N-[1-[2-(2,6-дихлорфенокси)пропил]-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 106,0°C (276),

(Z)-2-бутендиоат (1:1) N-[1-[2-(3,5-диметилфенокси)пропил]-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 172°C (277);

(E)-2-бутендиоат (1:1) N-(2-бензотиазол-8-ил)-[3-(3-фторфенокси)пропил]-N-метил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амин; т. пл. 171,3°C (278);

этандиоат (1:1) (E)-N-метил-N-[8-(3-фенил-2-пропенил)-8-азабицикло[3,2,1]-окт-3-ил]-2-бензотиазол-амин; т. пл. 216,0°C (279);

(E)-2-бутендиоат (1:1) N-(2-бензотиазол-8-ил)-N-метил-8-(4-феноксибутил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амин; т. пл. 158,0°C (280);

(Z)-2-бутендиоат (1:1) цис-N-метил-N-[3-метил-1-(3-фенил-2-пропенил)-4-пиперидинил]-2-бензотиазол-амин; т. пл. 173,7°C (281);

этандиоат (1:1) цис-N-[3-метокси-1-(3-фенил-2-пропенил)-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 230,2°C (282);

этандиоат (1:1) N-(2-бензотиазол-лил)-N-метил-8-(3-метилфенокси)пропил-8-азабицикло [3,2,1] октан-3-амин, т. пл. 183,3°C (283);

этандиоат (1:1) N-метил-N-[1-(4-феноксибутил)-3-пиперидинил]-2-бензотиазоламина, т. пл. 152,5°C (284);

этандиоат (1:1) N-[1-[3-(3-фторфенокси)пропил]-3-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 164,5°C (285);

Этандиоат (1:1) N-метил-N-[1-(3-фенил-2-пропенил)-3-пиперидинил]-2-бензотиазоламина; т. пл. 202,8°C (286);

этандиоат (1:1) N-метил-N-[1-[3-(3-метилфенокси)пропил]-3-пиперидинил]-2-бензотиазоламина; т. пл. 151,3°C (287);

этандиоат (1:1) N-[1-[4-(4-метоксифенокси)бутил]-3-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 152,3°C (288);

этандиоат (1:1) N-[1-[4-(4-фторфенилфенокси)бутил]-3-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 163,2°C (289);

N-[1-[3-(4-фторфенокси)-1-метилпропил]-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 115,0°C (290);

(E)-2-бутендиоат (1:1) N-[1-[4-(3-хлорфенокси)бутил]-3-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 138,6°C (291);

4-метилбензолсульфонат (1:2) N-метил-N-[1-(3-фенил-2-пропенил)-3-пиперидинил]-2-бензотиазоламина; т. пл. 198,8°C (292);

цис-4-(2-бензотиазоламина)-1-(3-фенил-2-пропенил)-3-пиперидинол; т. пл. 198,3°C (293).

Пример 29. Смесь 3 ч. 1-бром-3-метилбутана, 3,7 ч. N-метил-N-(4-пиперидинил)-1-бензотиазоламина, 4,2 ч. карбоната калия и 80 ч. ацетона перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь выливают в воду и продукт реакции экстрагируют толуолом. Экстракт высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток превращают в (Z)-2-бутендиоатную соль в изопропанол. Соль отфильтровывают и высушивают, получая 5 ч. (77%) (Z)-2-бутендиоата (1:1) N-метил-N-[1-(3-метилбутил)-4-пиперидинил]-2-бензотиазоламина; т. пл. 197,2°C (294).

Пример 30. Смесь 3 ч. (3-хлор-1-пропенил)бензола, 2,6 ч. 2-[метил-(4-пиперидинил)амино]-5-бензотиазола, 3,5 ч. триэтиламина и 90 ч. N,N-диметилформамида перемешивают и нагревают в течение 24 ч при 60°C. Реакционную смесь охлаждают, выливают в воду и продукт реакции экстрагируют толуолом. Экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колонной хроматографией на силикагеле, используя смесь хлороформа и метанола (97:3 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают. Остаток превращают в (E)-2-бутендиоатную соль в этаноле. Соль отфильтровывают и высушивают, получая 1 ч. (20%) (E)-2-бутендиоат (1:1) 2-[метил[1-(3-фенил-2-пропенил)-4-пиперидинил]амино]-5-бензотиазола, т. пл. 228,4°C (295).

Пример 31. К перемешиваемой смеси 1,1 ч 50%-ной дисперсии гидрида натрия и 45 ч. N,N-метилформамида добавляют 3,1 ч. 3-[4-(2-бензотиазол)метиламино]-1-пиперидинпропанола и содержимое перемешивают и нагревают в течение 2 ч при ~60°C. После охлаждения до ~15°C добавляют 1,65 ч. хлоргидрата 4-хлорпиперидина и перемешивание продолжают в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждают и растворитель упаривают. Остаток растворяют в воде и экстрагируют толуолом. Экстракт высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток очищают на колонке с силикагелем, используя смесь хлороформа и метанола (98:2 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают. Остаток кристаллизуют из диизопропилового эфира, получая после высушивания 1,5 ч. (38%) моногидрата N-метил-N-[1-[3-(4-пиперидинилокси)пропил]-4-пиперидинил]-2-бензотиазоламина, т. пл. 96,3°C (296).

Пример 32. Смесь 4,75 ч. циклопентанона, 4,1 ч. N-(1-метилэтил)-N-(4-пиперидинил)-2-бензотиазоламина в 200 ч. метанола гидрируют при обычном давлении и при комнатной температуре в присутствии 2 ч. 10%-ного палладия на угле. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывают с помощью фильтра Гифло и фильтрат упаривают. Остаток очищают коло-

ночной хроматографией с силикагелем, используя смесь хлороформа и метанола (98,5 : 1,5 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают. Остаток превращают в (Z)-2-бутендионатную соль в изопропанол. Соль отфильтровывают и высушивают, получая 3,9 г. (56,6%) (Z)-2-бутендионата (1:1) N-(1-циклопентил-4-пиперидинил)-N-(1-метил-этил)-2-бензотиазоламина; т. пл. 178,5°C (297).

Подобным путем получают также соединения, приведенные в табл. 14.

Подобным путем получают также:

цис-4-[4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-1-пиперидинил]-1-(4-фторфенил)циклогексанкарбонитрил; т. пл. 184,7°C (316);

(цис + транс)-N-[1-[4-(4-фторфенокси)циклогексил]-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламин; т. пл. 198,4°C (317);

цис-4-[4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-1-пиперидинил]-1-(4-фторфенил)циклогексанкарбонитрил; т. пл. 199,6°C (318);

N-[1-(1H-индол-3-илметил)-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламин; т. пл. 178,3°C (319).

Пример 33. Смесь 2,5 г. [(4-фторфенокси)метил]оксирана, 3,7 г. N-метил-N-(4-пиперидинил)-2-бензотиазоламина, 45 г. толуола и 40 г. метанола перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь упаривают. Остаток превращают в хлористоводородную соль в изопропанол. Соль отфильтровывают и высушивают, получая 6 г. (95%) монохлоргидрата 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-N-[(4-фторфенокси)метил]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 168,4 - 178,3°C (320).

Следуя той же методике и используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают также соединения, приведенные в табл. 14.

Подобным путем получают также соединения, приведенные в табл. 16.

Подобным путем получают также: 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-(4-фторфенил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 178,5°C (395);

4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-(4-метоксифенил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 168,1°C (394);

этандиоат (1:1) 3-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-(феноксиметил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-этанола; т. пл. 188,6°C (396);

этандиоат (1:1) 3-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-[(4-фторфенокси)метил]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 182,7°C (397);

этандиоат (1:1) 3-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-[(3-хлорфенокси)метил]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 172,9°C (398);

этандиоат (1:1) 3-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-(феноксиметил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 180,2°C (399);

этандиоат (1:1) 3-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-(3-хлорфенокси)метил]-1-пирролинэтанол; т. пл. 158,5°C (400);

4-[(3-хлорфенокси)метил]-4-(тиазоло[5,4-в]пиридин-2-иламино)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 127,4°C (401);

дихлоргидрат (A) - 4-(2-бензоксазолиламино)-4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 229,8°C (402);

полугидрат дихлоргидрата (B)-4-(2-бензоксазолиламино)-4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 245,3°C (403);

дихлоргидрат 4-[(2-бензоксазолил)метиламино]-4-(4-метоксифенил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 231,1°C (404);

4-метилбензолсульфонат (1:2) 3-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-[(4-фторфенокси)метил]-1-пирролинэтанол; т. пл. 199,8°C (405);

4-[(4-фторфенокси)метил]-4-[(1-метилтиазоло[5,4-в]пиридин-2-ил)иден]амино]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 150,2°C (406);

(Z)-2-бутендионат (1:2) 4-[(3-метил-2 (3H)-бензотиазолиден)амино]-4-(феноксиметил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 152,8°C (407);

этандиоат (1:1) 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-[(2,4-дихлорфенил)метокси]метил]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 158,1°C (408);

(E)-2-бутендионат (1:1) 4-[(4-фторфенокси)метил]-4-[(оксазоло 4,5-в]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 195,4°C (409);

дихлоргидрат (+)-(R)-4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-(4-фторфе-

нокси)метил]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 179,2°C, $[\alpha] = +12,49^\circ$ (с = 0,5% в метаноле) (410);

дихлоргидрат (-)-(S)-N-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -[(4-фторфенокси)метил]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 175,7°C, $[\alpha] = -11,37^\circ$ (с = 0,5% в метаноле) (411).

Подобным путем получают также 4-[(4-фторфенил)метил]-4-[(оксазо-ло[4,5-d]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидинэтанол (412).

Пример 34. Смесь 2,7 ч. 2,3-дигидро-3-оксиракил-1,4-бензодиоксина, 3,5 ч. N-метил-N-(4-пиперидинил)-2-бензоксазоламина, 45 ч. толуола и 40 ч. метанола перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь упаривают и остаток разделяют колоночной хроматографией на носителе типа Li Chromer. RP 18, используя смесь воды, ацетата аммония и метанола (30', 0,5 : 7 по объему) в качестве элюента. Первую фракцию (А-изомер) собирают и элюент упаривают. Остаток растворяют в воде и раствор обрабатывают гидроокисью натрия. Продукт реакции экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток кристаллизуют из изопропанола, получая 0,3 ч. (5%) (А)-4-[(2-бензоксазолил)метиламино]- α -(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 160,4°C (413).

Вторую фракцию (В-изомер) собирают и элюент упаривают. Остаток растворяют в воде и раствор обрабатывают гидроокисью натрия. Продукт реакции экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток кристаллизуют из смеси диизопропилового эфира и метанола, получая 1,3 ч. (21%) (В)-4-[(2-бензоксазолил)метиламино]- α -(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 120,9°C (414).

Подобным путем получают также:

(А)-4-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 142,0°C (415).

(В)-4-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-

-2-ил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 134,2°C (416).

Пример 35. Смесь из 3,6 ч. [(3-хлорфенокси)метил]оксирана, 3,3 ч. N-метил-N-(3-пирролидинил)-2-бензоксазоламина и 90 ч. толуола перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь хлороформа и метанола (99:1 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают. Остаток превращают в 4-метилбензолсульфонатную соль в изопропаноле. Соль отфильтровывают и высушивают, получая 5 ч. (58%) 4-метилбензолсульфоната (1:1) 3-[(2-бензоксазолил)метиламино]- α -[(3-хлорфенокси)метил]-2-пирролидинэтанол, т. пл. 96,8°C (417).

Подобным путем получают также: дихлоргидрат 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -[(3-фторфенокси)метил]-1-пиридинэтанол; т. пл. 205,2°C (418),

(Е)-2-бутендиоат (2:1) 4-[(2-бензотиазолил)(фенилметил)амино]- α -[(4-фторфенокси)метил]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 163,5°C (419);

4-метил(6-метил-2-бензотиазолил)амино]- α -(феноксиметил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 140,6°C (420), α -[(4-фторфенокси)метил]-4-[метил(6-метил-2-бензотиазолил)амино]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 105,5°C (421).

α -(3-фторфенокси)метил]-4-[метил(6-метил-2-бензотиазолил)амино]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 109,6°C (422);

(Е)-2-бутендиоат (2:1) 4-[(2-бензотиазолил)(фенилметиламино)]-[(4-хлорфенокси)метил]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 172,0°C (423);

4-метилбензолсульфонат (1:2) 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -[(4-фторфенокси)метил]- α -метил-1-пиперидинэтанол; т. пл. 207,3°C (424);

цис-4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-3-окси- α -(феноксиметил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 152,2°C (425);

(Z)-2-бутендиоат (1:2) цис-4-[(2-бензотиазолил)амино]- α -[(4-фторфенокси)метил]-3-окси-1-пиперидинэтанол; т. пл. 156,7°C (426);

(Е)-2-бутендиоат (1:1) 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -[(2-,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)метокси]-метил]-1-пиперидинэтанола, т. пл. 146,5°C (427).

Пример 36. Смесь 2,77 ч. [(3-хлорфенокси)метил]оксирана, 4,92 ч. монобромгидрата N-(3-метил-2(3Н)-бензотиазолилден)-4-пиперидинамина, 10 2,12 ч. карбоната натрия, 60 ч. метанола и 58 ч. толуола перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают и растворитель упаривают. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, используя смесь хлороформа и метанола (99:1 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают. Остаток превращают в (Z)-2-бутендиоатную соль в смеси изопропанола и метанола. Соль отфильтровывают и высушивают, получая 5,5 ч. (55%) (Z)-2-бутендиоат (1:2) α -[(3-хлорфенокси)метил]-4- 25 -[(3-метил-2-(3Н)-бензотиазолилден)амино]-1-пиперидинэтанола; т. пл. 157,7°C (428).

Подобным путем получают также:

(Z)-2-бутендиоат (1:2) α -[(4-фтор-30 фенокси)метил]-4-[(3-метил-2-(3Н)-бензотиазолилден)амино]-1-пиперидинэтанола; т. пл. 140,2°C (429);

4-метилбензолсульфонат (1:2) 3- 35 -[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -(феноксиметил)-1-пирролидинэтанола, т. пл. 196,3°C (430).

Пример 37. Смесь 2,5 ч. [(4-фторфенокси)метил]оксирана, 4,3 ч. N-бутил-N-(4-пиперидинил)-2-бензотиазоламина, 45 ч. бензола и 40 ч. 40 метанола перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь хлороформа и метанола (97:3 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают. Остаток превращают в (Е)-2-бутендиоатную соль в этаноле. Соль отфильтровывают и высушивают, получая 5,6 ч. (72%) (Е)-2-бутендиоат (2:1) 4-[2-бензотиазолил)бутиламино]- α -[(4-фторфенокси)метил]-1-пиперидинэтанола, т. пл. 196,8°C (431). 55

Подобным путем был получен также (Е)-2-бутендиоат (2:1) 4-[(2-бензотиазолил)бутиламино]- α -[(4-хлорфе-

нокси)метил]-1-пиперидинэтанола, т. пл. 192,2°C (432).

Пример 38. Смесь 1,8 ч. (В)-3,4-дигидро-2-оксиранил-2Н-1-бензопирана, 2,3 ч. N-метил-N-(4-пиперидинил)-2-бензоксазоламина и 40 ч. этанола перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь упаривают. Маслянистый остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь хлороформа и метанола (90:10 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают. Маслянистый остаток превращают в этандиоатную соль в изопропаноле. Соль отфильтровывают (медленно), промывают изопропанолом и диизопропиловым эфиром и высушивают, получая 3,82 ч. (77,6%) этандиоата (1:1) (В)-4-[(2-бензоксазолил)метиламино]- α -(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-2-ил)-1-пиперидинэтанола; т. пл. 192,5°C (433).

Следуя той же методике и используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают также:

этандиоат (1:1) (А)-4-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-2-ил)-1-пиперидинэтанола; т. пл. 195,0°C (434);

(В)-4-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-2-ил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 133,4°C (435);

этандиоат (1:1) (А)-4-[(2-бензоксазолил)метиламино]- α -(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-2-ил)-1-пиперидинэтанола; т. пл. 206,0°C (436);

этандиоат (2:5) А'-4-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-2-ил)-1-пиперидинэтанола; т. пл. 159,0°C (437);

(А')-4-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-2-ил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 186,3°C, $[\alpha]_D^{25} = -4,61^\circ$ (с = 1% в метаноле) (438);

(А')-4-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -(3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-2-ил)-1-пиперидинэтанол; т. пл. 138,5°C, $[\alpha]_D^{25} = 47,60^\circ$ (с = 1% в метаноле) (439).

Пример 39. Смесь 3,7 ч. [(фенилтио)метил]оксирана, 5,0 ч. N-метил-N-(4-пиперидинил)-2-бензотиазоламина и 120 ч. изопропанола пере-

мешивают и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь упаривают. Остаток превращают в (Z)-2-бутендиоатную соль в изопропанол и диизопропиловом эфире (5:1 по объему). Соль отфильтровывают и высушивают, получая 8,3 г. (78,3%) (Z)-2-бутендиоата (1:1) 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-[(фенилтио)метил]-1-пиперидинэтанола; т. пл. 160,2°C (440).

Подобным путем получают также:

4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-[(2-бром-4-фторфенокс)метил]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 124,6°C (441);

(Z)-2-бутендиоат (1:1) 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-[(4-фторфенил)тио]метил]-1-пиперидинэтанола; т. пл. 140,6°C (442);

(Z)-2-бутендиоат (1:1) 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-[(4-хлорфенил)тио]метил]-1-пиперидинэтанола; т. пл. 174,1°C (443);

(Z)-2-бутендиоат (1:1) 4-[(2-бензоксазолил)метиламино]-4-[(4-фторфенил)тио]метил]-1-пиперидинэтанола; т. пл. 141,7°C (444);

(Z)-2-бутендиоат (1:1) 4-[(2-бензоксазолил)метиламино]-4-[(4-хлорфенил)тио]метил]-1-пиперидинэтанола; т. пл. 168,8°C (445);

(E)-2-бутендиоат (2:1) 4-[(2-бензоксазолил)метиламино]-4-[(фенилтио)метил]-1-пиперидинэтанола; т. пл. 180,2°C (446);

этандиоат (1:2) 4-[(4-фторфенокс)метил]-4-[(тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 195,9°C (447).

Пример 40. Смесь 1,65 г. 1-(4-фторбензолил)азиридина (1,2 М раствор в бензоле), 2,1 г. N-(4-пиперидинил)-2-бензоксазоламина и 90 г. толуола перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь упаривают и остаток кристаллизуют из изопропанола. Продукт реакции отфильтровывают и перекристаллизуют из ацетона, получая 1,3 г. (34%) N-[2-[4-[(2-бензоксазолил)амино]-1-пиперидинил]этил]-4-фторбензамид, т. пл. 173,3°C (448).

Подобным путем получают также N-[2-[4-[(2-бензоксазолил)метиламино]-1-пиперидинил]этил]-4-фторбензамид; т. пл. 162,9°C (449).

Пример 41. Смесь 3,2 г. 4-[(1-этил)пиридина, 2,1 г. N-(4-пиперидинил)-2-бензоксазоламина и 80 г. бутанола перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционную смесь упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь хлороформа и метанола (97:3 по объему), насыщенную аммиаком, в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают. Остаток кристаллизуют из диизопропилового эфира, получая 2 г. (62%) N-[1-[2-(4-пиридинил)-тио]-4-пиперидинил]-2-бензоксазоламина, т. пл. 146,9°C (450).

Подобным путем получают также:

N-[1-[2-(2-пиридинил)этил]-4-пиперидинил]-2-бензоксазоламин; т. пл. 130°C (451);

N-метил-N-[1-[2-(2-пиридинил)этил]-4-пиперидинил]-2-бензоксазол-амин, т. пл. 102,3°C (452).

Пример 42. Смесь 4,2 г. 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-[(4-фторфенокс)метил]-1-пиперидинэтанола, 4,1 г. ангидрида уксусной кислоты, 0,1 г. 4-метилбензолсульфоновой кислоты и 135 г. толуола перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь промывают 5%-ным раствором гидроокиси натрия и водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток кристаллизуют из диизопропилового эфира. Продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 3,5 г. (77%) ацетата (эфир) 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-[(4-фторфенокс)метил]-1-пиперидинэтанола; т. пл. 100,0°C (453).

Пример 43. К перемешиваемому нагретому до ~40°C раствору из 4,2 г. 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-4-[(4-фторфенокс)метил]-1-пиперидинэтанола в 90 г. N,N-диметилформамида по каплям добавляют 2,3 г. деканоилхлорида. После завершения прибавления перемешивание продолжают в течение 24 ч при 60°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают в воду и содержимое обрабатывают гидроокисью натрия. Водную фазу декантируют и остающийся продукт реакции промыва-

ют трижды водой и растворяют в хлороформе. Органический слой высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь хлороформа и метанола (97:3 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент упаривают. Остаток превращают в (Z)-2-бутендиоатную соль в смеси ацетона и диизопропилового эфира. Соль отфильтровывают и высушивают, получая 1,1 ч. (16%) (Z)-2-бутендиоат (1:1) [2-[4-[(2-бензотиазолил)метиламино]-1-пиперидинил]-1-[(4-фторфенокси)метил]-этил]деканата; т. пл. 134,2°C (454).

Пример 44. 3,4 ч. (цис + транс)-N-[1-[4-(4-фторфенокси)циклогексил]-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина разделяют колоночной хроматографией (ЖХВП) на силикагеле, используя смесь хлороформа и метанола (98:2 по объему) в качестве элюента.

Первую фракцию (А-изомер) собирают и элюент упаривают. Остаток кристаллизуют из изопропанола, получая 0,34 ч. (А)-N-[1-[4-(4-фторфенокси)циклогексил]-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина; т. пл. 155,5°C (455).

Вторую фракцию (В-изомер) собирают и элюент упаривают. Остаток кристаллизуют из изопропанола, получая 0,34 ч. (В)-N-[1-[4-(4-фторфенокси)циклогексил]-4-пиперидинил]-N-метил-2-бензотиазоламина, т. пл. 116,5°C (456).

Пример 45. К перемешиваемому раствору 5 ч. 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -[(4-фторфенокси)метил]-1-пиперидинэтанол в 80 ч. этанола добавляют 1,8 ч. (+)-(R-(R^{3c}, R^{3d})-2,3-диоксибутандионовой кислоты при кипячении. Продукт реакции выдерживают и дают возможность кристаллизаться. Его отфильтровывают и высушивают, получая 5,5 ч. (94%) [(R-(R^{3c}, R^{3d})-2,3-диоксибутандионата (2:1) (+)-4-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -[(4-фторфенокси)метил]-1-пиперидинэтанол; т. пл. 189,1°C (457).

Подобным путем получают также: 2-окси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (1:1) 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -[(4-фторфенокси)метил]-1-

-пиперидинэтанол; т. пл. 146,7°C (458);

(Z)-2-бутендиоат (1:1) 4-[(2-бензотиазолил)метиламино]- α -[(4-фторфенокси метил]-1-пиперидинэтанол, т. пл. 127,6°C (459).

Фармакологические испытания.

Пример 46. Гистотоксичная аноксия создается быстрой внутривенной инъекцией цианистого калия (КСН) крысам.

Цианистый калий у контрольных крыс вызывает брюшинные сокращения и судорожные припадки и является смертельным в пределах 2 мин. Защита от летальности, вызываемой КСН, является простым методом количественной оценки антианоксических свойств испытуемых соединений. Самцов крыс Вистара весом ± 200 г обрабатывают подкожно испытуемым соединением. Спустя 1 ч после обработки им внутривенно инъектируется раствор КСН при дозе 5 мг/кг живого веса. Оценивают выживание после 2 мин и определяют величины ЕД₅₀.

Указанные величины ЕД₅₀ являются теми величинами (мг/кг живого веса), которые способны защитить 50% испытуемых животных от смертности, вызываемой КСН.

Величины ЕД₅₀ для предлагаемых соединений следующие:

Соединение Величина ЕД₅₀,
мг/кг

1	5
9	2,5
10	5
11	1,25
15	0,63
18	5
24	5
31	5
32	5
42	2,5
48	1,25
50	2,5
75	10
103	5
107	2,5
108	5
118	5
120	2,5
121	2,5
123	5
133	5
146	5

148	5
151	5
184	5
191	2,5
195	1,25
309	5
320	1,8
322	5
323	1,25
324	2,5
357	0,63
405	10
410	5
411	5
413	5
415	10
438	10
440	10
442	2,5
443	10
446	10
452	5

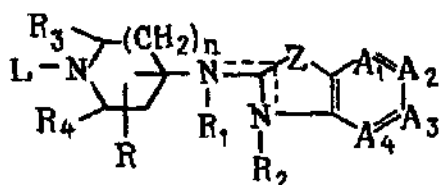
Данные, приведенные в табл. 17, свидетельствуют о более высокой антианоксической активности по сравнению с известными структурными аналогами.

Токсичность соединений.

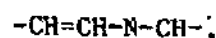
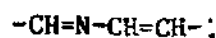
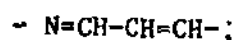
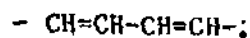
Соединения примеров 1, 9 - 11, 15, 18, 14, 31, 32, 42, 48, 50, 75, 103, 107, 108, 118, 120, 121, 123, 133, 146, 148, 151, 184, 191, 195, будучи введены крысам в дозе 40 мг/кг, не дали летального исхода ни в одном из случаев. Это показывает, что LD₅₀ из соединений, получаемых по предлагаемому способу, выше 40 мг/кг.

Формула изобретения

Способ получения производных бензоксазоламина или бензотиазоламина общей формулы



где $A_1=A_2=A_3=A_4$ - двухвалентный радикал, имеющий формулы



10 где один или два атома водорода в радикале каждый независимо друг от друга может быть замещен галогеном, C_1-C_6 -алкилом, гидроксилом или $-C_1-C_6$ -алкоксигруппой,

15 Z - O или S;

n - 0 или 1;

R - заместитель, выбираемый из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 -алкила, гидроксила и C_1-C_6 -алкоксигруппы;

20 R_1 или

R_2 - водород, C_1-C_6 -алкил или арил- C_1-C_6 -алкил;

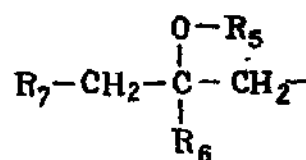
пунктирная линия между атомом

25 азота, связанным с R_1 , промежуточным атомом углерода и атомом азота, связанным с R_2 , показывает, что существует двойная связь между атомом азота, связанным с R_1 , и указанным про-

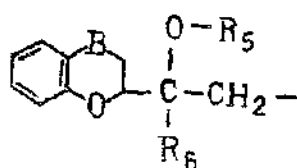
30 межуточным атомом углерода, в случае, когда R_1 отсутствует или существует двойная связь между промежуточным атомом углерода и атомом азота, связанным с R_2 , в случае, когда R_2 отсутствует и указанный промежуточный атом углерода расположен между атомом азота, связанным с R_1 , и атомом азота, связанным с R_2 ;

R_3 или R_4 - оба являются водородами или вместе могут образовывать двухвалентный радикал формулы $-CH_2-CH_2-$;

L - заместитель, выбираемый из группы, содержащей C_1-C_{12} -алкил, замещенный C_1-C_6 -алкил, арил- C_2-C_6 -алкил, C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный C_3-C_6 -циклоалкил, радикал общей формулы а.



и радикал общей формулы в



R_5 - водород или C_1-C_{12} -алкилкарбонил;

R_6 - водород или C_1-C_6 -алкил;

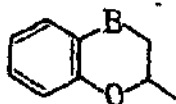
R_7 - арил, радикал R_8 - O или радикал R_8 - S,

B - двухвалентный радикал формулы $-CH_2-$ или $-O-$,

R_8 - водород, арил, 2,3-дигидро-1Н-инденил, (2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)метил, (2Н-1-бензопиран-2-ил)метил, или фенил, замещенный C_2-C_6 -алкенилокси, C_1-C_6 -алкилкарбониламино- или C_1-C_6 -алкилфенилкарбонилгруппой,

и в которой указанный замещенный C_3-C_6 -циклоалкил является C_3-C_6 -циклоалкилом, замещенным одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из арила, арилокси или циано-группы;

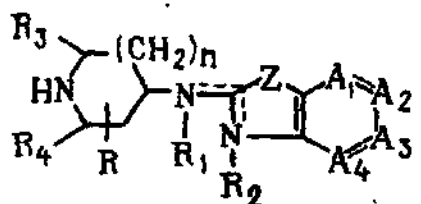
указанный замещенный C_1-C_6 -алкил является C_1-C_6 -алкилом, замещенным заместителем, выбираемым из группы, состоящей из C_3-C_6 -циклоалкила, пиридинила, пиридинилокси-, арила, бензоимидазолила, индолила, изоксазолила, необязательно замещенного фенилом, 3-оксо-1,2,4-триазоло(4,5-а)пиридин-2-(3Н)-ила, радикала формулы $ArY-$, радикала формулы $R_9 - O-$ и радикала формулы



где Y - ... O, S, NH, $-CONH$, $-CHCN$, $-CHOR_{10}$ или $-SO_2$;

R_9 - водород, арил- C_1-C_6 -алкил, C_3-C_6 -циклоалкил, фенил, который замещен фенилом, или фенил, который замещен C_1-C_6 -алкилоксикарбонилем;

R_{10} - водород или C_1-C_6 -алкил, и в которой арилом является фенил, необязательно замещенный от одного до трех заместителями, причем каждый независимо выбирается из группы, состоящей из C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкилокси-, галогена, трифторметила, циано-, C_1-C_6 -алкилкарбонила, нитро-, amino- и аминокарбонила, или их фармацевтически приемлемых солей, или их стереоизомеров, отличающийся тем, что пиперидин общей формулы



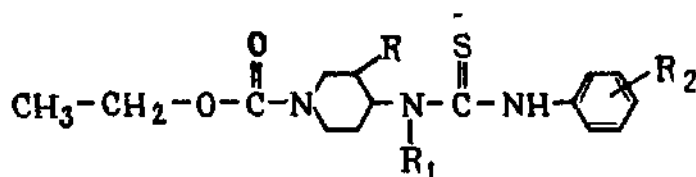
где R - R_4 , $A_1 - A_4$, Z и пунктир имеют указанные значения, N-алкилируют соединением общей формулы

LW,

где L имеет указанные значения;

W - галоид или мезилатгруппа, в инертном растворителе, таком, как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 4-метил-2-пентанон или ацетон в присутствии основания, такого, как карбонат щелочного металла или триэтиламина, при необходимости в присутствии иодида щелочного металла при температуре от 60°C до температуры кипения реакционной смеси с последующим выделением целевого продукта в виде основания или фармацевтически приемлемой соли, или в виде стереоизомера.

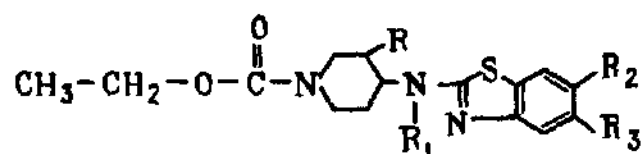
Т а б л и ц а 1



основание

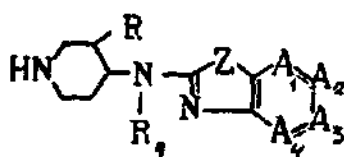
Соединение	R ₁	R ₂	R	Изомер	Т. пл., °С
18	H	H	OH	цис	191,1
19	CH ₃	H	H	—	166,0
20	C ₂ H ₅	H	H	—	Масло
21	n-C ₄ H ₉	H	H	—	—
22	CH ₃	4-CH ₃	H	—	—
23	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	—	—
24	CH ₃	4-F	H	—	178,6
25	CH ₃	H	OCH ₃	цис	166,0
26	CH ₃	3-OH	H	—	—
27	CH ₃	H	CH ₃	цис+транс	—
28	изо-C ₃ H ₇	H	H	—	—
29	CH ₃	3-CH ₃ O	H	—	—
30	CH ₃	3-Cl	H	—	—
31	CH ₃	4-OH	H	—	200,0
32	CH ₃	4-Cl	H	—	193,1
33	CH ₃	4-CH ₃ O	H	—	—
34	CH ₃	H	OH	цис	—

Т а б л и ц а 2



Соединение	R ₁	R ₂	R	R ₃	Изомер соль/основание	Т.пл., °C
43	H	H	H	H	-	HBr -
44	CH ₃	H	H	H	-	HBr -
45	n-C ₄ H ₉	H	H	H	-	HBr Масло
46	CH ₃	CH ₃	H	H	-	Основание -
47	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	-	" -
48	CH ₃	H	OCH ₃	H	цис	Основание -
49	CH ₃	H	H	F	-	Основание Масло
50	CH ₃	H	H	OH	-	HBr -
51	CH ₃	H	CH ₃	H	цис+ транс	HBr -
52	изо-C ₃ H ₇	H	H	H	-	HBr -
53	CH ₃	H	H	OCH ₃	-	Основание -
54	CH ₃	H	H	Cl	-	HBr -
55	CH ₃	OH	H	H	-	HBr -
56	CH ₃	Cl	H	H	-	HBr -
57	CH ₃	H	OH	H	цис	Основание -
58	H	H	OH	H	цис	Основание -

Т а б л и ц а 3



Соединение	R	R ₁	A ₁ -A ₂ -A ₃ -A ₄	Z	Изомер	Соль/основание	Т.пл., °C
1	2	3	4	5	6	7	8
69	H	H	CH=CH-CH=CH	S	-	2HBr	260
70	OH	H	CH=CH-CH=CH	S	цис	2HBr · H ₂ O	268-300
71	H	H	=CH-CH=CH	S	-	3HBr	286,9
72	H	CH ₃	=CH-CH=CH	S	-	Основание	144
73	H	H	CH=CH-CH=CH	O	-	2HBr	263
74	H	CH ₃	CH=CH-CH=CH	O	-	2HBr · 1/2 H ₂ O	261,2
75	H	CH ₃	CH=CH-CH=CH	O	-	Основание	130,3
76	H	C ₂ H ₅	CH=CH-CH=CH	S	-	ж	191,7
77	H	n-C ₄ H ₉	CH=CH-CH=CH	S	-	ж	160,0
78	H	CH ₃	CH=C-CH=CH CH ₃	S	-	Основание	74,3
79	H	C ₆ H ₅ CH ₂	CH=CH-CH=CH	S	-	ж	206,4
80	OCH ₃	CH ₃	CH=CH-CH=CH	S	цис	(COOH) ₂	206,4
81	H	CH ₃	CH=CH-CH=CH	S	-	2HCl · H ₂ O	266,4
82	H	CH ₃	CH=CH-CH=CH	S	-	Основание	-
83	H	CH ₃	CH=CH-C=CH OH	S	-	2HBr	-
84	H	изо-C ₃ H ₇	CH=CH-CH=CH	S	-	ж	181
85	H	CH ₃	CH=CH-C=CH OCH ₃	S	-	Основание	-
86	H	CH ₃	CH=CH-C=CH Cl	S	цис	ж	1158

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8
87	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	S	-	Основание	-
88	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	S	-	2HBr	-
89	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	S	-	2HCl · H ₂ O	237,8
90	H	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C}-\text{CBr}=\text{CH} \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	S	-	Основание	137,0
91	OH	CH ₃	CH=CH-CH=CH	S	цис	Основание	-

* (Z)-2-бутендиоат (1:1)

** (Z)-2-бутендиоат (2:3)

Т а б л и ц а 4

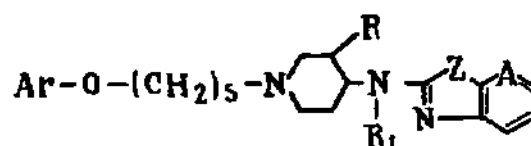
Ag - Y - (CH₂)_n - W

Соединение	Ag	Y	n	W	Физические константы
1	2	3	4	5	6
108	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	O	3	C	т.пл. 61,5-63°C
109	2-CH ₃ CO, 4F-C ₆ H ₃	O	3	C	т.кип. 30-147°C/ 0,2 мм рт. ст.
110	4-CH ₃ OCO-C ₆ H ₄	O	4	Cl	т.кип. 157°C/ 0,4 мм рт. ст.
111	2-FC ₆ H ₄	O	5	Br	т.кип. 110-112°C/ 0,6 мм рт. ст.
112	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	O	5	Br	т.кип. 128-134°C/ 0,2 мм рт. ст.
113	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	O	5	Br	т.кип. 150-154°C/ 0,4 мм рт. ст.
114	1-Нафталенил	O	5	Br	т.кип. 165-170°C/ 0,6 мм рт. ст.

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6
115	3-Cl-C ₆ H ₄	0	5	Br	т. кип. 135-137 °C/ 0,7 мм рт. ст.
116	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	0	3	Cl	т. кип. 120 °C/ 0,55 мм рт. ст.
117	3,4,5-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	0	3	Br	-
118	2-NH ₂ CO ₂ 4-F-C ₆ H ₂	0	3	Cl	т. пл. 108 °C
119	4-F-C ₆ H ₄	5	3	Br	т. кип. 78-80 °C/ 0,2 мм рт. ст.
120	2,6-(Br) ₂ 4-CH ₃ -C ₆ H ₂	0	3	Br	т. кип. 118-123 °C/ 0,3 мм рт. ст.
121	1-Br-2-нафта- нил	0	3	Br	-
122	3-F-C ₆ H ₄	0	5	Br	т. кип. 120 °C/ 0,1-0,30 мм рт. ст.
123	3-F-C ₆ H ₄	0	4	Br	-
124	4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	0	5	Br	т. кип. 165-170 °C/ 0,02 мм рт. ст.

Т а б л и ц а 5



Соединение	Ar	S	R	R ₁	Z	A	Основание соль	Т.пл., °C
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	C ₆ H ₅	3	H	H	O	CH	Основание	123,2
3	C ₆ H ₅	3	H	CH ₃	O	CH	Основание	95,1
4	C ₆ H ₅	2	H	CH ₃	O	CH	1,5 HNO ₃	126
5	C ₆ H ₅	2	H	H	O	CH	Основание	132
6	4-Cl-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	Основание	111,9

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	C_6H_5	3	H	CH_3	S	CH	Основание	97,6
8	$4-Cl-C_6H_4$	3	H	CH_3	O	CH	Основание	87,5
9	$3-F-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	Основание	92,6
10	C_6H_5	4	H	CH_3	S	CH	*	154,4
11	$4-F-C_6H_4$	4	H	CH_3	S	CH	Основание	71,0
12	$4-Cl-C_6H_4$	4	H	CH_3	S	MH	*	142,7
13	C_6H_5	2	H	CH_3	S	CH	*	174,5
14	$4-CH_3-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	Основание	90,0
15	$4-Cl-C_6H_4$	4	H	CH_3	O	CH	Основание	96,4
16	$4-F-C_6H_4$	4	H	CH_3	O	CH	Основание	88,4
17	$4-Cl-C_6H_4$	2	H	CH_3	S	CH	Основание	89,2
18	$2-F-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	Основание	129,3
19	$4-CH_3O-C_6H_4$	3	H	CH_3	O	CH	Основание	79,3
20	$4-CH_3-C_6H_4$	3	H	CH_3	O	CH	*	200,2
21	$4-изо-C_3H_7-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	*	180,4
22	$2,4-(Cl)_2-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	*	179,3
23	$4-Br-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	*	167,2
24	$4-CH_3O-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	Основание	146,5
25	1-Нафтагенил	3	H	CH_3	S	CH	*	154,9
26	$4-CH_3O-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	Основание	156,0
27	$4-CH_3-C_6H_4$	2	H	CH_3	S	CH	*	172,3
28	$4-CH_3-C_6H_4$	4	H	CH_3	S	CH	*	155,5
29	$4-Cl_2-CH_3-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	Основание	106,8
30	$2-Cl-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	Основание	111,4
31	$4-CH_3O-C_6H_4$	4	H	CH_3	S	CH	Основание	89,4
32	$4-F-C_6H_4$	5	H	CH_3	S	CH	*	143,5
33	$4-C_6H_5-C_6H_4$	3	H	CH_3	S	CH	Основание	126,6

Продолжение табл. 5

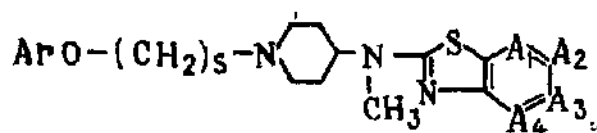
1	2	3	4	5	6	7	8	9
34	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃	3	H	CH ₃	S	CH	Основание	116,9
35	3,4,5-Cl ₃ -C ₆ H ₂	3	H	CH ₃	S	CH	*	181,3
36	C ₆ H ₅	6	H	CH ₃	S	CH	**	127,6
37	2-NH ₂ CO-4-F-C ₆ H ₃	3	H	CH ₃	S	CH	Основание	146,4
38	C ₆ H ₅	4	H	CH ₃	O	CH	Основание	71,8
39	2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	3	H	CH ₃	S	CH	*	175,6
40	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	Основание	86,3
41	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	Основание	93,2
42	4-Br-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CH	**	120,5
43	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	5	H	CH ₃	S	CH	*	150,7
44	2,4,5-Br ₃ -C ₆ H ₂	3	H	CH ₃	S	CH	*	164,2
45	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	O	CH	Основание	85,4
46	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	O	CH	Основание	100,9
47	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	O	CH	Основание	69,5
48	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	O	CH	Основание	83,3
49	1-Нафталинил	5	H	CH ₃	S	CH	*	176,5
50	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	5	H	CH ₃	S	CH	Основание	77,4
51	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	**	128,8
52	4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CH	*	144,3
53	2-Br,4-CH ₃ -C ₆ H ₃	3	H	CH ₃	S	CH	Основание	116,3
54	1-Br-2-нафта- нил	3	H	CH ₃	S	CH	*	196,1
55	C ₆ H ₅	4	H	H	S	CH	Основание	115,3
56	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	H	S	CH	Основание	118,5
57	3-F-C ₆ H ₄	3	H	H	S	CH	Основание	92,5
58	3-Cl-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	O	CH	Основание	98,2
59	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	O	CH	Основание	90,1
60	4-Cl-C ₆ H ₄	4	H	H-C ₄ H ₉	S	CH	***	158,5

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
61	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	H-C ₄ H ₉	S	CH	***	136,4
62	4-Br-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	O	CH	Основание	101,2
63	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	H-C ₄ H ₉	S	CH	***	141,2
64	C ₆ H ₅	4	H	H-C ₄ H ₉	S	CH	***	147,6
65	4-F-C ₆ H ₄	4	H	H-C ₄ H ₉	S	CH	***	144,0
66	3-F-C ₆ H ₄	3	H	H-C ₄ H ₉	S	CH	*	143,0
67	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	5	H	CH ₃	S	CH	*	157,3
68	4-трет-C ₄ H ₉	3	H	CH ₃	S	CH		197,0
69	4-Cl-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	Основание	111,8
70	4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	5	H	CH ₃	S	CH	H ₂ O	91,6
71	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	**	133,0
72	3-F-C ₆ H ₄	3	CH ₃	CH ₃	S	CH	Основание цис-изомер	104,4
73	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	CH ₃	CH ₃	S	CH	Основание цис-изомер	79,5
74	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	CH ₃	CH ₃	S	CH	Основание цис-изомер	73,4
75	C ₆ H ₅	4	CH ₃	CH ₃	S	CH	Основание цис-изомер	95,7
76	4-F-C ₆ H ₄	4	H	H	S	N	Основание	146,5
77	3-F-C ₆ H ₄	3	H	H	S	N	Основание	155,8
78	C ₆ H ₅	4	H	H	S	N	Основание	137,6
79	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	H	S	N	Основание	104,2
80	3-Cl-C ₆ H ₄	4	H	H	S	N	Основание	110,7
81	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	H	S	N	Основание	163,9
82	C ₆ H ₅	4	H	CH ₃	S	N	*	164,3
83	3-F-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	N	*	144,9
84	3-Cl-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	N	*	148,3

* (Z)-2-Бутендиоат (1:1),
 ** (Z)-2-Бутендиоат (1:2),
 *** (E)-2-Бутендиоат (1:1).

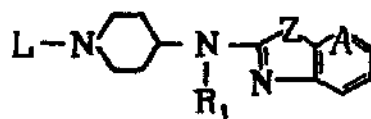
Т а б л и ц а 6

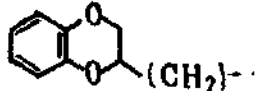


Соединение	Ar	S	A ₁ =A ₂ -A ₃ =A ₄	Основание/соль	Т.пл., °C
85	3-F-C ₆ H ₄	3	CH=CH-C=CH OH	Основание	151,8
86	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	CH=CH-C=CH OH	Основание	135,5
87	3-F-C ₆ H ₄	3	CH=C-CH=CH OH	2(COOH) ₂	176,3
88	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	CH=C-CH=CH OH	*	212,2
89	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	CH=CCl-CH=CH	Основание	89,8
90	C ₆ H ₅	4	CH=CCl-CH=CH	Основание	84,7
91	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	CH=CCl-CH=CH	Основание	94,5
92	3-F-C ₆ H ₄	3	CH=CCl-CH=CH	Основание	123,2

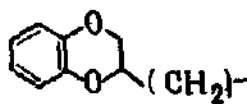
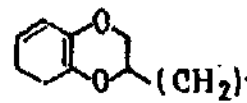
* (E)-2-Бутендиоат (2:1)

Т а б л и ц а 7



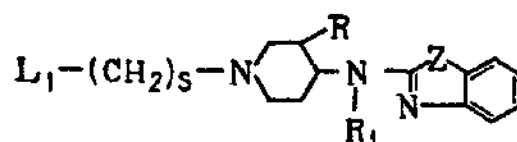
Соединение	L	R ₁	Z	A	Основание/соль	Т.пл., °C
1	2	3	4	5	6	7
93	n-Бутил	H	S	N	Основание	170,5
94		H	S	N	Основание	157,9
95	n-Бутил	H	O	CH	Основание	139,2
96	n-Гексил	H	S	N	Основание	152

Продолжение табл. 7

1	2	3	4	5	6	7
97	н-Бутил	CH ₃	S	N	NCl	273,6 (разл.)
98	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	H	O	CH	Основание	130,5
99	 (CH ₂)-	H	O	CH	Основание	144,6
100	н-Гексил	CH ₃	O	CH	Основание	54,8
101	4-CH O-C H (CH) -	CH ₃	O	CH	Основание	113,1
102	C ₆ H ₅ CH=CH-CH ₂	CH ₃	O	CH	2HBr	247,2
103	н-Бутил	CH ₃	O	CH	2HBr	230,9
104	 (CH ₂)-	CH ₃	O	CH	2HBr	192,8
105	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂	H	O	CH	Основание	147,6
106	н-Гексил	H	O	CH	2HNO ₃	141,5
107	C ₆ H ₅ CH=CH-CH ₂ -	H	O	CH	Основание	123,4
108	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₅ -	CH ₃	S	CH	*	152,5
109	н-Ундецил	CH ₃	S	CH	*	163,5
110	C ₆ H ₅ CH ₂ -O-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	S	CH	*	135,2
111	C ₆ H ₅ CH(OCH ₃)-	CH ₃	S	CH	*	150,3
112	HO-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	S	CH	Основание	89,2
113	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-O-(CH ₂) ₂	CH ₃	S	CH	(COOH) ₂	171,1
114	4-F-C ₆ H ₄ -SO ₂ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃	S	CH	Основание	130,4

* (Z)-2-Бутендиоат (1:1)

Т а б л и ц а 8



Соединение	L_1	S	R	R_1	Z	Основание/соль	Т.пл., °C
1	2	3	4	5	6	7	8
124	C_6H_5	2	H	H	S	Основание	118,1
125	C_6H_5	2	OH	H	S	Основание-(цис-изомер)	140,1
126	2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил	1	H	CH_3	S	Основание	123,6
127	H	4	H	CH_3	S	HCl	232,6
128	H	4	H	H	S	Основание	116,8
129	2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил	1	H	H	S	Основание	154,7
130	4-F- C_6H_4 -S-	3	H	CH_3	S	*	158,0
131	4-F- C_6H_4 -S-	3	H	CH_3	O	Основание	87,5
132	4-F- C_6H_4 -S-	3	H	CH_3	O	*	173,4
133	C_6H_5 -CH=CH-	1	H	CH_3	S	Основание	101,3
134	1H-Бензимидазол-1-ил	3	H	CH_3	S	**	168,7
135	4-F- C_6H_4 -CH(CN)-	3	H	CH_3	S	$(COOH)_2$	190,1
136	$HOCH_2$ -CH(OH)-	1	H	CH_3	S	$2HCl \cdot H_2O$	218,4
137	C_6H_5 -NH	2	H	CH_3	S	$3HCl \cdot 2H_2O$	204,7
138	(C_6H_5) CH-O	2	H	CH_3	S	$(COOH)_2 \cdot 1/2H_2O$	190,4
139	C_6H_5 CH(CH_3)-O	2	H	CH_3	S	*	165,0
140	H	10	H	CH_3	S	*	165,3
141	5-Фенил-3-изоксазол-5-ил	2	H	CH_3	S	*	183,0
142	HO-	2	H	CH_3	S	*	175,0

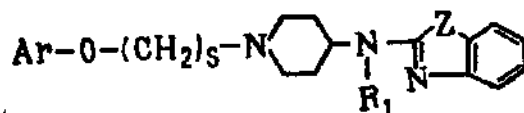
Продолжение табл. 8

1	2	3	4	5	6	7	8
143	4-F-C ₆ H ₄ CH-(C ₂ H ₅)-	1	H	CH ₃	S	*	180,5
144	4-F-C ₆ H ₄ CH (OH)-	3	H	CH ₃	S	**	145,5
145	C ₆ H ₅ -CH=CH	1	H	C ₂ H ₅	S	(COOH) ₂	199,6

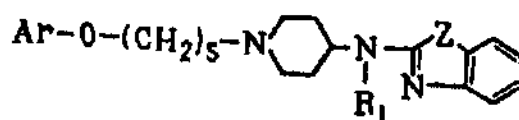
* (Z)-2-Бутендиоат (1:1)

** (Z)-2-Бутендиоат (1:2)

Т а б л и ц а 9



Соединение	Ar	S	R ₁	Z	Основание/ соль	Т. пл., °C
1	2	3	4	5	6	7
146	4-F-C ₆ H ₄	3	CH ₃	S	Основание	97,7
147	4-F-C ₆ H ₄	3	CH ₃	O	Основание	113,1
148	2-Нафталил	3	CH ₃	S	Основание	113,7
149	2,6-Br ₂ , 4-CH ₃ -C ₆ H ₂	3	CH ₃	S	*	169,7
150	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	5	CH ₃	S	*	163,1
151	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	3	CH ₃	S	Основание	138,9
152	2-Нафталил	5	CH ₃	S	*	193,9
153	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	3	CH ₃	S	*	149,4
154	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	CH ₃	S	*	125,8
155	2-F-C ₆ H ₄	5	CH ₃	S	*	165,8
156	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	3	CH ₃	S	*	176,6
157	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	5	CH ₃	S	*	157,3
158	2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	3	CH ₃	S	*	171,7
159	2-CH ₃ CO-4-F-C ₆ H ₃	3	CH ₃	S	*	144,7
160	3-F-C ₆ H ₄	5	CH ₃	S	*	186,7

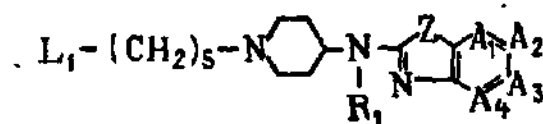


Соединение	Ar	S	R ₁	Z	Основание/соль	T, пл., °C
191	3-Cl-C ₆ H ₄ -	5	CH ₃	CS	*	177,7
192	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	5	CH ₃	S	*	165,1
193	2-F-C ₆ H ₄ -	3	CH ₃	O	*	208,0
194	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	3	CH ₃	S	*	178,1
195	3-F-C ₆ H ₄ -	3	CH ₃	O	*	180,6
196	3-F-C ₆ H ₄ -	4	CH ₃	S	*	143,8
197	3-F-C ₆ H ₄ -	4	CH ₃	O	*	158,8
198	C ₆ H ₅ -	4	C ₆ H ₅ CH ₂	S	*	129,9
199	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	3	C ₆ H ₅ CH ₂	S	* -	198,4
200	4-Cl-C ₆ H ₄	4	C ₆ H ₅ CH ₂	S	*	149,5
201	3-F-C ₆ H ₄ -	3	C ₆ H ₅ CH ₂	S	*	145,1
202	4-F-C ₆ H ₄ -	4	C ₆ H ₅ CH ₂	S	*	153,6
203	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4	CH ₃	S	* -	169,7

* (Z)-2-бутендиоат (1:1)

** (E)-2-бутендиоат (1:1)

Т а б л и ц а 12



Соединение	L_1	S	R_1	Z	$A_1 = A_2 - A_3 = A_4$	Основание/ соль	Т.пл., °C
206	3-Оксо-1,2,4-триазоло-[4,3-a]пиридин-2-ил	3	CH_3	S	$N=CH-CH=CH$	$2HCl \times 0,5 H_2O$	235,5
207	Циклогексилоксил	3	CH_3	S	$CH=CH-CH=CH$		160,2
208	4-F- $C_6H_4-CH=CH$	2	CH	S	$CH=CH-CH=CH$	*	145,0
209	3,4-Дигидро-2H-1-бензопиран-2-ил	1	CH_3	O	$CH=CH-CH=CH$	$(COOH)_2$	212,1
210	3,4-Дигидро-2H-1-бензопиран-2-ил	1	CH_3	S	$CH=CH-CH=CH$	Основание	129,8
211	$C_6H_5-CH=CH-$	1	H	S	$CH=CH-CH=CH$	**	177,8
212	$C_6H_5-CH=CH-$	1	$n-C_3H_7$	S	$CH=CH-CH=CH$	***	165,4
213	2-Пиридинил-	2	CH_3	S	$CH=CH-CH=CH$	**	139,5
214	$C_6H_5-CH=CH-$	1	CH_3	S	$CH=C(CH_3)-CH=CH$	*	177,3
215	3-Фенил-5-изоксазолил	2	CH_3	S	$CH-CH-CH=CH$	*	178,8
216	4-F- C_6H_4-	4	CH_3	S	$CH=CH-CH=CH$	$(COOH)_2$	150,3
217	H	9	CH_3	S	$CH=CH-CH=CH$	*	165,2
218	$C_6H_5-CH=CH$	1	CH_3	S	$CH=CF-CH=CH$	*	174,6
219	$C_6H_5-CH=CH$	1	CH_3	S	$CH=CH-CF=CH$	*	201,7
220	$C_6H_5-CH=CH$	1	CH_3CH_2	S	$CH=CH-CH=CH$	*	212,6
221	$C_6H_5-CH=CH$	1	$(CH_3)CH$	S	$CH=CH-CH=CH$	*	170,5
222	$C_6H_5-CH=CH$	1	CH_3	S	$CH=CCl-CH=CH$	Основание	130,0
223	$C_6H_5-CH=CH$	1	CH_3	S	$CH=CH-CCl=CH$	*	189,8
224	$C_6H_5-CH=CH$	1	CH_3	S	$CCl=CH-CH=CH$	*	213,5

* (Z)-2-бутендиоат (1:1)

** (Z)-2-бутендиоат (1:2)

*** (E)-2-бутендиоат (1:1)

Т а б л и ц а 13

Соединение	Ag	S	R	R ₁	Z	A ₁ =A ₂ -A ₃ -A ₄	цис/ транс	Основание/ соль	Т.пл., °C
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
225	2-CH ₃ OCO-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	-	*	177,0
226	4-F-C ₆ H ₄	6	H	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	-	*	140,0
227	C ₆ H ₅	5	H	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	-	*	179,9
228	2-н. C ₃ H ₇ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	-	*	164,8
229	3-F-C ₆ H ₄	3	OCH ₃	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	цис	***	210,5
230	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CF-CH=CH	-	Основание	90,6
231	3-F-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=C-CH=CH CH ₃	-	*	140,7
232	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=C-CH=CH CH ₃	-	*	165,6
233	C ₆ H ₅	4	H	CH ₃	S	CH-C-CH=CH CH ₃	-	*	141,4
234	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CH=CF-CH=CH	-	Основание	90,7
235	3-F-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CF-CH=CH	-	*	171,1
236	C ₆ H ₅	4	H	CH ₃	S	CH=CF-CH=CH	-	*	142,7

Продолжение табл. 13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
237	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CH=C-CH=CH CH ₃	-	*	123,8
238	3-F-C ₆ H ₄	3	H	изо-C ₃ H ₇	S	CH=CH-CH=CH	-	*	160,1
239	4-F-C ₆ H ₄	4	H	изо-C ₃ H ₇	S	CH=CH-CH=CH	-	*	161,1
240	4-Cl-C ₆ H ₄	4	H	изо-C ₃ H ₇	S	CH=CH-CH=CH	-	*	149,7
241	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	изо-C ₃ H ₇	S	CH=CH-CH=CH	-	Основание	99,2
242	3-F-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CH-CCl=CH	-	*	153,8
243	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	изо-C ₃ H ₇	S	CH=CH-CH=CH	-	*	158,7
244	C ₆ H ₅	4	H	изо-C ₃ H ₇	S	CH=CH-CH=CH	-	*	136,2
245	3-F-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CCC=CH-CH=CH	-	*	181,2
246	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CH-C=CH OCH ₃	-	*	161,2
247	C ₆ H ₅	4	OCH	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	дис	****	198,3
248	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	OCH	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	дис	****	187,2
249	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	OCH	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	дис	***	214,6
250	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CH-CCl=CH	-	*	151,0
251	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CCl=CH-CH=CH	-	*	178,4

Продолжение табл. 13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
252	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CH=CH-CF=CH	-	*	157,2
253	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CClCH=CH-CH	-	*	171,1
254	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CH-CF=CH	-	*	163,8
255	C ₆ H ₅	4	H	CH ₃	S	CH=CH-CF=CH	-	*	185,1
256	3-F-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CH-CF=CH	-	*	167,9
257	C ₆ H ₅	4	H	CH ₃	S	CH-CH-CCl=CH	-	*	200,4
258	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CH=CH-CCl=CH	-	*	143,1
259	C ₆ H ₅	4	H	CH ₃	S	CCl=CH-CH=CH	-	*	176,8
260	4-Cl-C ₆ H ₄	4	H	H	O	CH=CH-CH=CH	-	2HCl	251,2
261	4-F-C ₆ H ₄	4	H	H	O	CH=CH-CH=CH	-	2HCl	239,8
262	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	H	O	CH=CH-CH=CH	-	2HCl	246,6
263	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	H	O	CH=CH-CH=CH	-	2HCl	237,3
264	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	H	O	CH=CH-CH=CH	-	2HCl · H ₂ O	219,2
265	3-Cl-C ₆ H ₄	4	H	H	O	CH=CH-CH=CH	-	2HCl	217,3
266	C ₆ H ₅	4	H	H	O	CH=CH-CH=CH	-	2HCl* × 1/2 H ₂ O	231,7
267	3-F-C ₆ H ₄	3	H	H	O	CH=CH-CH=CH	-	2HCl* × H ₂ O	224,8

Продолжение табл.13

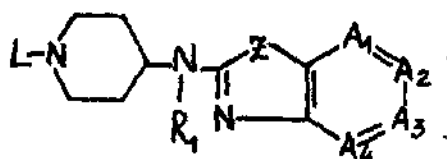
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
268	C_6H_5	4	ОН	Н	S	$CH=CH-CH=CH$	цис	Основание	158,2
269	$3-CH_3-C_6H_4$	3	ОН	Н	S	$CH=CH-CH=CH$	цис	Основание	146,9
270	$4-Cl-C_6H_4$	4	ОН	Н	S	$CH=CH-CH=CH$	цис	Основание	179,7
271	$3-F-C_6H_4$	3	ОН	Н	S	$CH=CH-CH=CH$	цис	Основание	165,8

* (Z)-2-Бутендиоат (1:1)

** (E)Бутендиоат (1:1)

***Этандиоат (1:1) полугидрат

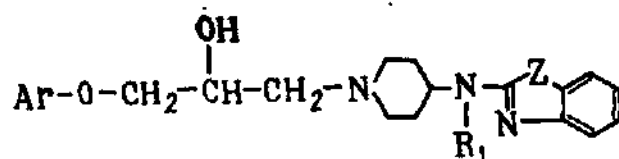
****Этандиоат (1:1)



Со- дер- жа- ние	L	R ₄	Z	A ₁ =A ₂ -A ₃ =A ₄	Основание/ соль	Т.пл. °С.
298	CH ₃	H	S	CH=CH-CH=CH	2HCl · 1/2 H ₂ O	283,1
299	CH ₃	H	S	N=CH-CH=CH	Основание	170,6
300	CH ₃	CH ₃	S	N=CH-CH=CH	2HCl	266,5
301	Циклогексил	H	O	CH=CH-CH=CH	Основание	137,4
302	CH ₃	H	O	CH=CH-CH=CH	Основание	132,1
303	C ₂ H ₅	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	2HBr · H ₂ O	240,9
304	CH ₃	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	2HNO ₃	142,9
305	изо-C ₃ H ₇	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	2HCl · H ₂ O	265,9
306	Циклогексил	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	2HCl	278,8
307	Циклопентил	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	2HCl	268,8
308	Циклопентил	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	2HCl · 2H ₂ O 2H ₂ O	276,2 280,8 (разл.)
309	Циклогексил	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	2HCl · H ₂ O	300
310	Циклопро- пилметил	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	2HCl	236,4
311	Циклопентил	H	S	CH=CH-CH=CH	Основание	172,7
312	Циклопентил	C ₂ H ₅	S	CH=CH-CH=CH	*	145,1
313	Циклопентил	н-C ₄ H ₉	S	CH=CH-CH=CH	**	181,6
314	Циклопентил	C ₆ H ₅ CH ₂	S	CH=CH-CH=CH	*	202,1
315	Циклопро- пилметил	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	*	184,9

* (Z)-2-Бутендиоат (1:1)

** (E)-2-Бутендиоат (1:1)



Соединение	Ar	R ₁	Z	Основание/соль	Т.пл., °C
1	2	3	4	5	6
321	C ₆ H ₅	H	O	Основание	119,8
322	C ₆ H ₅	CH ₃	O	HBr	231,6
323	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	O	HCl	233,5
324	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	O	HCl	237,5
325	2-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄	CH ₃	O	2HCl	203,3
326	2-Пропенилокси-фенил	CH ₃	O	HCl	144,6
327	4-CH ₃ -CONH-C ₆ H ₄	CH ₃	O	2HCl	236,0
328	4-CH ₃ CONH-C ₆ H ₄	CH ₃	S	2HCl	169,6-182,2
329	1-Нафталенил	CH ₃	S	(COOH) ₂	198,1-199,9
330	2-Пропенилокси-фенил	CH ₃	S	(COOH) ₂	120,3-129,5
331	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	S	2HCl	206,0-225,6
332	1-Нафталенил	CH ₃	O	(COOH) ₂	232,1-233,1
333	2-Ацетилфенил	CH ₃	O	(COOH) ₂	203,2-203,6
334	2-Ацетилфенил	CH ₃	S	(COOH) ₂	222,8-223,1
335	2-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₅	CH ₃	S	(COOH) ₂ H ₂ O	112,9-118,6
336	2-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	S	(COOH) ₂ 1/2 H ₂	180,9-182,8
337	2-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	O	(COOH) ₂ 1/2 H ₂	172,6-182,1
338	C ₆ H ₅	CH ₃	S	(COOH) ₂	166,0-169,6
339	2-CN-C ₆ H ₄	CH ₃	O	(COOH) ₂	173,9-175,6
340	2-CN-C ₆ H ₄	CH ₃	S	*	150,5
341	3-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	S	Основание	129,0
342	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	O	*	187,7

Продолжение табл. 15

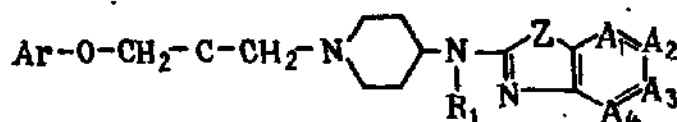
1	2	3	4	5	6
343	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	S	*	167,8
344	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	S	2HCl	220,9
345	2,3-Дигидро-1Н-индек-5-ил	CH ₃	S	Основание	95,9
346	2-Br-C ₆ H ₄	CH ₃	S	*	167,0
347	6-Br-2-нафталенил	CH ₃	S	*	192,9
348	4-Cl-3,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₂	CH ₃	S	Основание	131,7
349	4-(4-Метилбензол)фенил	CH ₃	S	Основание	174,2
350	2,4,6-(Cl ₂) ₃ -C ₆ H ₂	CH ₃	S	Основание	126,4
351	2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	S	Основание	146,8
352	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	S	**	118,5
353	2-н. C ₃ H ₇ -CO-C ₆ H ₄	CH ₃	S	(COOH) ₂	159,0
354	2-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	O	*	123,7
355	4-Cl-C ₆ H ₄	H	S	Основание	164,8
356	4-F-C ₆ H ₄	H	S	Основание	162,8
357	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	S	Основание	103,1
358	4-F-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	S	***	205,7
359	4-Cl, 2-CH ₃ -C ₆ H ₃	CH ₃	S	Основание	115,5
360	2-F-C ₆ H ₄	CH ₃	S	Основание	100,4
361	2-CH ₃ -CO, 4-F-C ₆ H ₃	CH ₃	S	Основание	108,7
362	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	S	***	169,5
363	4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	CH ₃	S	Основание	98,9
364	4-F-C ₆ H ₄	изо-C ₃ H ₇	S	*	161,8
365	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	S	Основание	101,7
366	4-Cl-C ₆ H ₄	изо-C ₃ H ₇	S	*	169,8
367	4-CN-C ₆ H ₄	CH ₃	S	Основание	122,1

Продолжение табл. 15

1	2	3	4	5	6
368	C_6H_5	CH_3	S	*	135,6
369	$4-F-C_6H_4$	CH_3	S	$2HCl$	209,4
370	$4-NO_2-C_6H_4$	CH_3	S	Основание	140,1
371	$4-F-C_6H_4$	H	O	$2HCl$	227,9
372	$4-Cl-C_6H_4$	H	O	$2HCl$	213,2
373	$3,4,5-(CH_3O)_3$ C_6H_2	CH_3	S	*	176,9
374	$4-CH_3O-C_6H_4$	CH_3	S	Основание	129,6
375	$3,5-(CH_3O)_2-C_6H_3$	CH_3	S	*	145,2
376	1,3-Бензодиоксол- -5-ил	CH_3	S	***	181,7

* (Z)-2-Бутендиоат (1:1);
 ** (Z)-2-Бутендиоат (1:2);
 *** (E)-2-Бутендиоат (2:1).

Таблица 16



Соединение	Ar	R	R_1	$A_1=A_2-A_3=A_4$	цис- транс	Основание/ соль	Т.пл., °C
1	2	3	4	5	6	7	8
377	C_6H_5	CH_3O	CH_3	$CH=CH-CH=CH$	цис	*	163,6
378	$4-F-C_6H_4$	H	CH_3	$CH=CF-CH=CH$	-	Основание	101,5
379	C_6H_5	H	CH_3	$CH=CF-CH=CH$	-	Основание	130,6
380	$4-F-C_6H_4$	CH_3O	CH_3	$CH=CH-CH=CH$	цис	*	178,9
381	$4-F-C_6H_4$	CH_3	CH_3	$CH=CH-CH=CH$	цис	*	150,0
382	C_6H_5	CH_3	CH_3	$CH=CH-CH=CH$	цис	*	165,1
383	$4-F-C_6H_4$	H	CH_3	$CH=CH-CF=CH$	-	Основание	118,1
384	$4-F-C_6H_4$	H	CH_3	$CCl=CH-CH=CH$	-	*	154,0

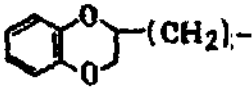
Продолжение табл. 16

1	2	3	4	5	6	7	8
385	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH=CH-CCl-CH	-	*	144,6
386	4-F-C ₆ H ₄	H	H	N=CH-CH=CH	-	Основание	168,2
387	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH-CCl-CH=CH	-	Основание	177,4
388	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH=CCl-CH=CH	-	Основание	172,7
389	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH=CH-C=CH OCH ₃	-	*	176,1
390	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CCl=CH-CH=CH	-	*	174,8
391	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH=CH-CCl=CH	-	*	171,1
392	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	N=CH-CH=CH	-	Основание	103,6
393	3-Cl-C ₆ H ₄	H	CH ₃	N=CH-MH=CH	-	Основание	119,9

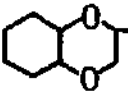
* (Z)-2-Бутендиоат (1:1),

** (E)-2-Бутендиоат (1:1).

Т а б л и ц а 17

Соединения	L	R	X	Соль/основание	T., пл., °C	ЕД ₅₀ , мг/кг
1	2	3	4	5	6	7
Известные	C ₆ H ₅ -O-(CH ₂) ₂ -	H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅	2HCl·H ₂ O	197,6	Более 40
	 -(CH ₂) ₂ -	H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅	Основание	210,2	Более 40
	C ₆ H ₅ -O-(CH ₂) ₃ -	H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅	2HCl· 1/2 H ₂ O	208,8	Более 40
	C ₆ H ₅ -O-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -	H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅	Основание	146,6	Более 40
	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -O-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -	H	N-CH-C ₆ H ₄ -4-F	Основание	174,6	Более 40
Предлагаемые	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂ -	H	N-CH ₂ -CH ₃	2HNO ₃ ·2H ₂ O	136	Более 40
320	4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ -CHOH-CH ₂ -	CH ₃	S	Основание	168,4- 178,8	1,8

Продолжение табл. 17

1	2	3	4	5	6	7
107	$C_6H_5-CH=CH-CH_2-$	H	0	Основание	141,5	2,5
50	$2-CH_3O-C_6H_4-O-(CH_2)_5-$	CH_3	8	Основание	77,4	2,5
188	 $-CH_2-CH_2-$	CH_3	0	()-2-бу- тендиоат (1:1)	182,1	5
4	$C_6H_5-O-(CH_2)_3-$	CH_3	0	$1 \frac{1}{2} HNO_3$	126	20

Редактор Н. Кистулинец Составитель В. Волкова
Техред М. Дидык Корректор С. Шекмар

Заказ 5978

Тираж 370

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4

