



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 45351

(13) C2

(51) 6 C07C259/18, 257/18, 257/20, 271/64,
A61K31/155МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ЗАМІЩЕНОГО БЕНЗАМІДИНУ

1

2

(21) 97020598

(22) 03 06 1995

(24) 15 04 2002

(86) PCT/EP95/02112, 03 06 1995

(31) P 44 24 713 3

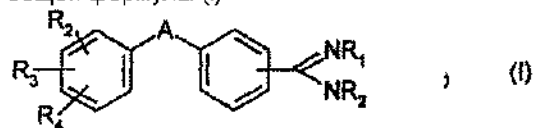
(32) 13 07 1994

(33) DE

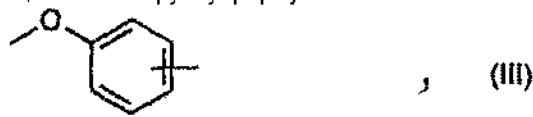
(46) 15 04 2002, Бюл. № 4, 2002 р

(72) Андерскевітц Ральф, DE, Шромм Курт, DE,
Рент Ернст-Отто, DE, Бірке Франц, DE, Фюгнер
Армін, DE, Хойер Хуберт, DE, Мід Крістофер, GB

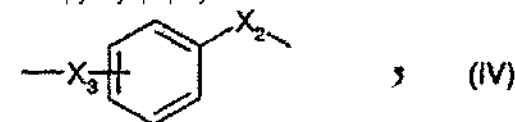
(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ КГ, DE

(56) WO, 93/16036, 19 08 1993 EP, 0518818,
16 12 1992 WO, 93/11341, 26 05 1994 EP,
0518819, 16 12 1992 EP, 0601977, 15 06 1994(57) 1 Производные замещенного бензамидина
общей формулы (I)где A представляет собой группу формулы
-O-C_mH_{2m}-X₁-, (II)

где m означает 2-6, а

X₁ означает группу формулы

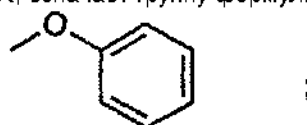
или группу формулы



где

X₂ означает группу -O-C_nH_{2n}-,X₃ означает группу -C_nH_{2n}-O-, где n означает 1 или 2,R₁ означает гидроксил, COOR₇,R₂ означает алкил с 1-6 атомами, -CR₅R₆-арил или водород (если A означает остаток формулы (III) или если X₁ означает остаток формулы (III)), а также алкоксил с 1-6 атомами углерода (если A означает группу формулы (II), m имеет вышеуказанное значение и X₁ означает группу формулы (III)),R₃ означает водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкоксил с 1-6 атомами углерода (при условии, что R₂ означает -CR₅R₆-арил или если X₁ означает группу формулы (III)),R₄ означает водород или алкил с 1-6 атомами углерода,R₅ и R₆ означают алкил с 1-4 атомами углерода,R₇ означает алкил с 1-6 атомами углерода, циклоалкил с 5-7 атомами углерода, арил, гетероарил с атомом азота в качестве гетероатома, алкил, при условии, что если A означает группу -O-C_mH_{2m}-X₁,

где m означает целое число 2, 3 или 4,

X₁ означает группу формулыR₂ означает водород, алкил с 1-6 атомами углерода,R₃ означает водород, алкил с 1-6 атомами углерода, алкоксил с 1-6 атомами углерода,R₄ означает водород, алкил с 1-6 атомами углерода, то R₁ не означает гидроксил

2 Производные замещенного бензамидина по п. 1 общей формулы (I), где арил означает фенил или фенил, замещенный гидроксипом, гетероарил означает пиридил, пиридазинил, пиримидил или пиразинил

3 Производные замещенного бензамидина по п. 1 или 2 общей формулы (I), где

A, m, n, X₂, X₃ и R₁ имеют указанное значение,X₁ означает группу формулы (III),R₂ означает алкил с 1-6 атомами углерода, -CR₅R₆-арил или алкоксил с 1-6 атомами углерода (если X₁ означает группу формулы (III)),R₃ означает водород, алкил с 1-6 атомами углерода или алкоксил с 1-6 атомами углерода (если R₂ означает -CR₅R₆-арил),R₄ означает водород,R₅ и R₆ означают алкил с 1-3 атомами углерода

4 Производные замещенного бензамидина по п. 1 или 2 общей формулы (I), где

X₁ означает группу формулы (III),R₁ означает группу COOR₇,R₂ означает алкил с 1-6 атомами углерода или -CR₅R₆-арил,

(13) C2

(11) 45351

(19) UA

R_3 означает водород, алкил с 1-6 атомами углерода или алкоксил с 1-6 атомами углерода (если R_2 означает $-\text{CR}_5\text{R}_6$ -арил),

R_4 означает водород,

R_5, R_6 означают алкил с 1-3 атомами углерода,

R_7 означает алкил с 1-6 атомами углерода, аралкил или циклоалкил с 5-7 атомами углерода

5 Производное замещенного бензамидина общей формулы (I) по п. 1, представляющее собой (метоксикарбонилимино-{4'-(2-(2-пропилфенокси)этокси)-бифенил-4-ил}-метил)амин

6 Производное замещенного бензамидина общей формулы (I) по п. 1, представляющее собой (бензилоксикарбонилимино-{4'-(2-(2-пропилфенокси)этокси)-бифенил-4-ил}-метил)амин

7 Производное замещенного бензамидина общей формулы (I) по п. 1, представляющее собой [гидроксимино-(4-{3-[4-(1-метил-1-фенилэ-тил)феноксиметил]бензилокси}фенил)метил]амин

фенилэ-

тил)феноксиметил]бензилокси}фенил)метил]амин

8 Производное замещенного бензамидина общей формулы (I) по п. 1, представляющее собой (этоксикарбонилимино-(4-{3-[4-(1-метил-1-фенилэ-тил)феноксиметил]бензилокси}фенил)метил)амин

9 Производное замещенного бензамидина общей формулы (I) по п. 1, представляющее собой (3'-пиридилкарбонилимино-(4-{3-[4-(1-метил-1-фенилэ-тил)феноксиметил]бензилокси}фенил)метил)амин

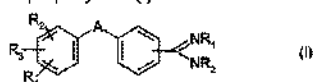
10 Производное замещенного бензамидина общей формулы (I) по п. 1, представляющее собой [этоксикарбонилимино-(4-{3-[4-(1-метил-(4'-гидрокси)фенилэтил)феноксиметил]бензилокси}фенил)метил]амин

Изобретение относится к производным замещенного амидина, обладающим биологической активностью, в частности к новым производным замещенного бензамидина, обладающим биологической активностью, в частности антагонистическим действием на рецепторы лейкотриена B_4

Известны производные замещенного бензамидина, обладающие антагонистическим действием на рецепторы лейкотриена B_4 (см. заявку WO 93/16036, кл. C07C 257/18 А 61 К 31/35, 19 08 1993г)

Задачей изобретения является расширение арсенала производных замещенного бензамидина, обладающих антагонистическим действием на рецепторы лейкотриена B_4

Поставленная задача решается предлагаемыми производными замещенного бензамидина общей формулы (I)



где A представляет собой группу формулы



где m означает 2 - 6, а

X_1 означает группу формулы



или группу формулы



где

X_2 означает группу $-\text{O}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$,

X_3 означает группу $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{O}-$, где n означает 1 или 2,

R_1 означает гидроксил, COR_7 , COOR_7 ,

R_2 означает алкил с 1 - 6 атомами, $-\text{CR}_5\text{R}_6$ -арил, или водород (если A означает остаток формулы (IV) или если X_1 означает остаток формулы (III)), а также алкоксил с 1 - 6 атомами углерода (если A означает группу формулы (II), m имеет

вышеуказанное значение и X_1 означает группу формулы (III)),

R_3 означает водород, алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода (при условии, что R_2 означает $-\text{CR}_5\text{R}_6$ -арил или если X_1 означает группу формулы (III)),

R_4 означает водород или алкил с 1 - 6 атомами углерода,

R_5 и R_6 означают алкил с 1 - 4 атомами углерода,

R_7 означает алкил с 1 - 6 атомами углерода, циклоалкил с 5 - 7 атомами углерода, арил, гетероарил с атомом азота в качестве гетероатома, аралкил,

при условии, что если

A означает группу $-\text{O}-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{X}_1-$,

где m означает целое число 2, 3 или 4,

X_1 означает группу формулы



R_2 означает водород, алкил с 1 - 6 атомами углерода,

R_3 означает водород, алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода,

R_4 означает водород, алкил с 1 - 6 атомами углерода, то R_1 не означает гидроксил

Вышеупомянутый арил предпочтительно означает фенил, замещенный гидроксидом, а гетероарил - пиридил, пиридазинил, пиримидил или пиазинил

В первую группу предпочтительных производных замещенного бензамидина

вышеприведенной общей формулы (I) входят соединения, у которых

A, m, n, X_2 , X_3 и R_1 имеют указанное значение,

X_1 означает группу формулы (III),

R_2 означает алкил с 1 - 6 атомами углерода, $-\text{CR}_5\text{R}_6$ -арил или алкоксил с 1 - 6 атомами углерода (если X_1 означает группу формулы (III)),

R_3 означает водород, алкил с 1 - 6 атомами углерода или алкоксил с 1 - 6 атомами углерода (если R_2 означает $-\text{CR}_5\text{R}_6$ -арил),

R_4 означает водород, R_5 и R_6 означают алкил с 1 - 3 атомами углерода

Во вторую группу предпочтительных производных замещенного бензамида вышеприведенной общей формулы (I) входят соединения, у которых

X_1 означает группу формулы (III),

R_1 означает группу $COOR_7$,

R_2 означает алкил с 1 - 6 атомами углерода или $-CR_5R_6$ -арил,

R_3 означает водород, алкил с 1 - 6 атомами углерода или алкоксил с 1 - 6 атомами углерода (если R_2 означает $-CR_5R_6$ -арил),

R_4 означает водород,

R_5, R_6 означают алкил с 1 - 3 атомами углерода,

R_7 означает алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкил или циклоалкил с 5 - 7 атомами углерода

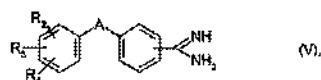
В частности предпочитают производные замещенного бензамида вышеприведенной общей формулы (1), выбранные из группы, включающей

(метоксикарбонил-имино-{4'-[2-(2-пропилфенокси)-этокси]-бифенил-4-ил}метил)-амин, (бензилоксикарбонил-имино-{4'-[2-(2-пропилфенокси)-этокси]-бифенил-4-ил}метил)-амин, [гидрокси-имино-(4-{3-[4-(1-метил-1-фенилэтил)-феноксиметил]-бензилокси}фенил)-метил]-амин, (этоксикарбонил-имино-(4-{3-[4-(1-метил-1-фенилэтил)-феноксиметил]-бензилокси}фенил)-метил)-амин, [3'-пиридилкарбонил-имино-(4-{3-[4-(1-метил-1-фенилэтил)-феноксиметил]-бензилокси}фенил)-метил]-амин и (этоксикарбонил-имино-(4-{3-[4-(1-метил-1-фенилэтил)-феноксиметил]-бензилокси}фенил)-метил)амин

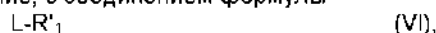
Новые соединения могут содержать один или несколько хиральных центров. Поэтому изобретение относится также к рацематам, чистым энантиомерам или обогащенным энантиомерами формам, в случае необходимости в виде пар диастереомеров. Изобретение также охватывает возможные таутомеры (с остатком $-C(NH)-NHR_1$)

Новые соединения можно получать по известным способам, например нижеследующим

1 Взаимодействие амида формулы



где A, R_2 , R_3 и R_4 имеют вышеуказанное значение, с соединением формулы

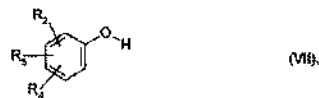


где $R'1$ имеет то же самое значение, что и R_1 за исключением гидроксильной группы, а L означает нуклеофильную удаляемую группу как, например, атом галогена (например, хлор, бром) или ацилоксил

Реакцию целесообразно осуществляют в среде растворителя, такого, как, например, тетрагидрофуран, хлористый метилен, хлороформ или диметилформамид, предпочтительно в присутствии основания, такого, как, например, карбонат натрия, карбонат калия или натриевый щелок, или в присутствии третичного органического основания, такого, как, например, три-этиламин, N-этилдиизопропиламин, N-метилморфолин или пири-

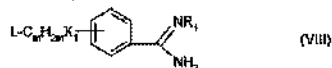
дин, которые могут одновременно служить в качестве растворителя, при температурах между -30 и $+100^\circ\text{C}$, предпочтительно, однако, при температурах между -10 и $+80^\circ\text{C}$

2 Взаимодействие соединений формулы

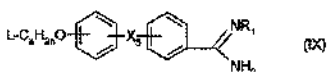


где R_2 , R_3 , и R_4 имеют вышеуказанное значение,

с производным бензамида формулы

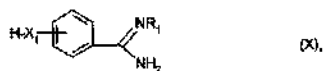


или

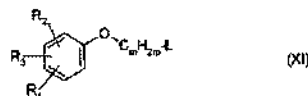


где L, m, n, X_1 , X_3 и R_1 имеют вышеуказанное значение

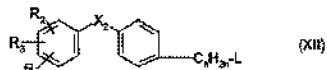
3 Взаимодействие соединений формулы



где X_1 , R_1 и R_2 имеют вышеуказанное значение, с соединением формулы



или

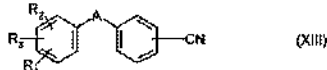


где L, m, n, R_2 , R_3 , R_4 , R_8 , R_9 и X_2 имеют вышеуказанное значение

Способы 2 и 3 целесообразно осуществляют в среде апротонных растворителей, таких, как, например, диметилсульфоксид, диметилформамид, ацетонитрил, или спиртов, таких, как, например, метанол, этанол, изопропанол, с добавкой основных веществ, таких, как, например, карбонаты металла, гидроксиды металла, гидриды металла, при температурах между около 0 и 140°C или же при температуре кипения реакционной смеси

4 Для получения соединений формулы (I), где R_1 означает гидроксил

Взаимодействие нитрилов формулы



где A, R_2 , R_3 и R_4 имеют вышеуказанное значение, с гидроксиламином

Способ 4 целесообразно осуществляют при нагревании в спирте, таком, как, например, метанол, этанол или пропанол, или в среде апротонного растворителя, такого, как, например, диметилсульфоксид, диметилформамид или ацетонитрил, в случае необходимости в смеси с водой. Гидроксиламин применяют, например, в виде гидрохлорида или метансульфоната с добавкой пригодного

основания, например карбоната натрия

Исходные вещества можно синтезировать по стандартным методам

Новые соединения формулы (I) отличаются многочисленными возможностями терапевтического применения. Следует подчеркнуть такие возможности применения, в случае которых определенную роль играют антагонистическое действие на рецепторы лейкотриена B₄. В частности необходимо назвать следующие области применения

артрит, астма, хронические обструктивные заболевания легких, например хронический бронхит, псориаз, язвенный колит, индуцированная нестероидными противовоспалительными средствами гастропатия или энтеропатия, болезнь Альцгеймера, шок, повреждения, связанные с реперфузией/ишемией, атеросклероз, рассеянный склероз

Кроме того, новыми соединениями можно лечить болезни или состояния, при которых проход клеток из крови через васкулярный эндотелий в ткань имеет определенное значение (например в случае метастазирования), или болезни и состояния, при которых комбинация лейкотриена B₄ или другой молекулы (например 12-оксидокозатетраеновой кислоты) с рецептором лейкотриена B₄ имеет влияние на клеточную пролиферацию (например хроническая миелоцитарная лейкемия)

Новые соединения можно также применять в комбинации с другими активными началами, например такими, которые применяются в случае тех же самых показаний, или, например, с антиаллергическими средствами, секретолитическими средствами, β₂-адренергическими средствами, стероидами для ингаляции, противогистаминными средствами и/или антагонистами фактора активации тромбоцитов. Введение может осуществляться местно, орально, трансдермально, через нос, парентерально или путем ингаляции

Новые соединения отличаются хорошей переносимостью и благоприятной биологической доступностью

Терапевтическая или профилактическая доза зависит - кроме от степени действия отдельных соединений и веса тела пациента - от состояния и серьезности болезни. В случае орального применения доза составляет от 10 до 500 мг, предпочтительно от 20 до 250 мг. В случае ингаляции пациенту дают около от 0,5 до 25, предпочтительно около от 2 до 20 мг активного начала. Растворы для ингаляции в общем содержат около от 0,5 до 5% активного начала. Новые соединения можно давать в качестве стандартных препаратов, таких, как, например, таблетки, драже, капсулы, облатки, порошки, грануляты, растворы, эмульсии, сиропы, аэрозоли для ингаляции, мази, суппозитории. В качестве примеров стандартных препаратов можно привести следующие конкретные примеры

1 Таблетки Состав

Активное начало согласно изобретению

| | |
|---------------------|--------------|
| Стеариновая кислота | 20вес частей |
| Виноградный сахар | 6вес частей |
| | 474вес части |

Ингредиенты стандартным образом перерабатывают в таблетки весом 500 мг. При желании

можно повышать или уменьшать содержание активного начала и, соответственно, повышать или уменьшать количество виноградного сахара

2 Суппозитории Состав

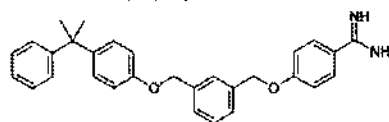
| | |
|--------------------------------------|----------------|
| Активное начало согласно изобретению | 100вес частей |
| Порошковая лактоза | 45вес частей |
| Какао-масло | 1555вес частей |

Ингредиенты стандартным образом перерабатывают в суппозитории весом 1,7 г

3 Порошок для ингаляции

Порошковое активное начало (соединение формулы (I)) с размером частиц около 0,5 - 7 мкм) подают в количестве 5 мг, в случае необходимости с добавкой порошковой лактозы, в твердые желатиновые капсулы. Порошок ингалируют с помощью любого стандартного ингалятора

Производные бензамидина согласно изобретению проявляют лучшую переносимость по сравнению с производными бензамидина по вышеприведенному ближайшему аналогу, например, с соединением формулы



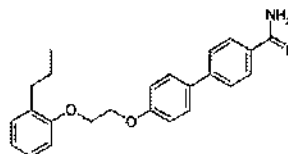
о чем свидетельствуют результаты опыта, в котором ежедневно в течение 5 дней крысам орально давали соединение примера 2 данной заявки и вышеуказанное известное соединение в дозах 30, 100 и 300 мг/кг. Каждый день животных исследовали на наличие симптомов и в последний день определяли действие на желудочно-кишечный тракт. При этом было установлено, что при даче известного соединения в дозе 300 мг/кг умерло одно из десяти животных, а восемь животных должны были умереть из-за наличия синдромов одышки. При последующей аутопсии в легких были обнаружены кровотечения. Даже при даче известного соединения в дозе 100 мг/кг умерло два животных.

В отличие от известного соединения соединение примера 2 данной заявки переносилось животными без проблем, т.е. состояние подопытных животных ничем не отличалось от тех подопытных животных, которым давали только носитель (без добавки активного вещества).

Нижеприведенные примеры поясняют получение новых соединений

Пример 1

(Метоксикарбонил-имино-{4'-[2-(2-пропифенокси)-этокси]-бифенил-4-ил}-метил)-амин

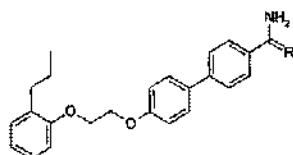


3,8 г амидинового соединения вышеуказанной формулы, где R = NH (которое можно получать по стандартным способам, описанным, например, в вышеуказанном ближайшем аналоге), суспендируют в 200 мл хлороформа. К смеси добавляют 1,6 мл триэтиламина и при комнатной температуре

прикалывают 0,8мл сложного метилового эфира хлормуравьиной кислоты. После растворения компонентов перемешивают в течение 3 часов, три раза экстрагируют водой, упаривают, остаток перемешивают с диэтиловым эфиром и отсасывают. Выход соединения вышеприведенной формулы, где $R = \text{NCOOCH}_3$ 3,7г Т п 170 - 176°C

Пример 2

(Бензипоксикарбонил-имино-(4'-[2-(2-пропилфенокси)-этокси]-бифенил-4-ил)метил)-амин



2,6г амидинового соединения вышеуказанной формулы, где $R = \text{NH}$, подают в 200мл хлороформа. К смеси добавляют 1,3мл триэтиламина и при комнатной температуре прикалывают 1мл сложного бензипового эфира хлормуравьиной кислоты. После растворения компонентов перемешивают в течение 3 часов, три раза экстрагируют водой, упаривают, остаток перемешивают с диэтиловым эфиром и отсасывают. Продукт перекристаллизируют из этанола. Выход соединения вышеприведенной формулы, где $R = \text{NCOOCH}_2\text{Ph}$ 2,2г Т п 128 - 131°C

Соответственно полученные соединения с другими остатками R

$R = \text{NCOOC}_2\text{H}_5$, Т п 120 - 123°C

$R = \text{NCOO-n-C}_3\text{H}_7$, Т п 113 - 114°C

$R = \text{NCOO-изо-C}_3\text{H}_7$, Т п 110 - 117°C

$R = \text{NCOO-n-C}_4\text{H}_9$, Т п 135 - 138°C

$R = \text{NCOO-изо-C}_4\text{H}_9$, Т п 103°C

$R = \text{NCOO-трет-C}_4\text{H}_9$, Т п 129 - 132°C

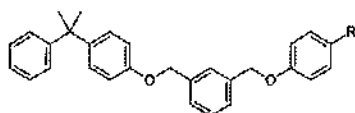
$R = \text{NCOO-n-C}_6\text{H}_{13}$, Т п 117 - 121°C

Пример 3

3,5г амидинового соединения вышеуказанной формулы, где $R = \text{NH}$, подают в 150мл хлороформа. К смеси добавляют 2мл триэтиламина и при комнатной температуре прикалывают 1мл дитрет-бутилдикарбоната. После растворения компонентов перемешивают в течение 3 часов, три раза экстрагируют водой, упаривают, остаток перемешивают с диэтиловым эфиром и отсасывают. Продукт перекристаллизируют из 20мл этанола. Выход соединения вышеприведенной формулы, где $R = \text{NCOO-трет-бутил}$ 3г Т п 129 - 132°C

Пример 4

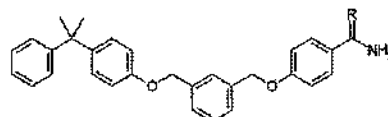
а) [Гидрокси-имино-(4-{3-[4-(1-метил-1-фенилэтил)-феноксиметил]-бензил-окси}фенил)-метил]-амин



5,25г полученного по стандартным приемам нитрила вышеуказанной формулы, где $R = \text{CN}$, подают в 80мл этанола и кипятят. В течение 30 минут к смеси прикалывают раствор 2,7г карбоната натрия и 3,4г гидроксиламина в виде гидрохлорида в 10мл воды. Затем кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов. После

охлаждения смесь сгущают, остаток подают в 50мл воды и три раза экстрагируют этилацетатом, взятым в количестве по 40мл. Органические фазы сушат над сульфатом магния, фильтруют и сгущают. Кристаллы подают в 20мл ацетона и подкисляют эфирной соляной кислотой. После недолгого растворения образуется 5,3г гидрохлорида амидоксима вышеприведенной формулы, где $R = \text{C(OH)-NH}_2$ Т п 180 - 181°C

б) [Имино-(4-{3-[4-(1-метил-1-фенилэтил)-феноксиметил]-бензил-окси}фенил)-метил]-амин



5,1г амидоксима вышеуказанной формулы, где $R = \text{NOH}$, растворяют в 120мл метанола и гидролируют в присутствии 10г увлажненного метанолом никеля Ренея при атмосферном давлении и комнатной температуре в течение 2 часов. Никель отсасывают и раствор фильтруют над кизельгуром. Фильтрат подкисляют этанольной соляной кислотой, раствор сгущают и перекристаллизируют из этанола. Выход составляет 3,3г амидинового соединения вышеприведенной формулы, где $R = \text{NH}$ Т п 160°C

в) [Этоксикарбонил-имино-(4-{3-[4-(1-метил-1-фенилэтил)-феноксиметил]-бензипокси}фенил)-метил]-амин

2,44г полученного на стадии б) амидинового соединения вышеуказанной формулы, где $R = \text{NH}$, подают в 150мл дихлорметана. К смеси добавляют 0,6г сложного этилового эфира хлормуравьиной кислоты, после чего при комнатной температуре в течение 15 минут прикалывают 52,5мл 0,2-н натрового щелока. Получаемый раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Потом органическую фазу отделяют, экстрагируют 100мл воды и сушат над сульфатом натрия. Раствор сгущают и остаток перекристаллизируют из 10мл этанола. Получают 2,1г целевого соединения, где $R = \text{NCOOC}_2\text{H}_5$ Т п 99°C

Аналогичным образом можно получать, например, следующие соединения указанной в примере 4 б) формулы $R = \text{NCOO-(-)-ментил}$, Т п 113°C

$R = \text{NCO-C}_6\text{H}_5$, Т п 101 - 103°C

Пример 5

[3'-пиридилкарбонил-имино-(4-{3-[4-(1-метил-1-фенилэтил)-феноксиметил]-бензипокси}фенил)-метил]-амин

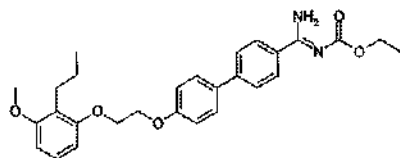
5,0г амидинового соединения вышеуказанной формулы, где $R = \text{NH}$ (см пример 4 б)), подают в 250мл дихлорметана. В течение 10 минут при комнатной температуре прикалывают раствор 3,9г хлорида никотиновой кислоты в виде гидрохлорида и 16,3мл триэтиламина в 50мл дихлорметана. Спустя 15 часов при комнатной температуре два раза экстрагируют водой, взятой в количестве по 300мл. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат сгущают. Остаток очищают путем хроматографии низкого давления на силикагеле марки 60 с применением в качестве элюента этилацетата. Продукт растворяют в 50мл ацетона, подкисляют этанольной соляной кисло-

11

45351

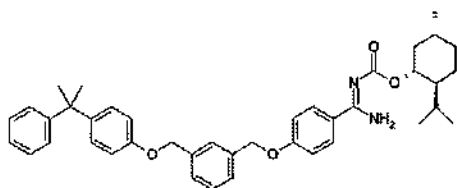
12

той и после добавления диэтилового эфира осаждают в виде гидрохлорида. Выход составляет 2,0г производного никотиноила вышеуказанной формулы, где R = N-CO-3-пиридил, с т.п. 172°C. Аналогично вышеприведенным примерам можно получать еще и следующие соединения



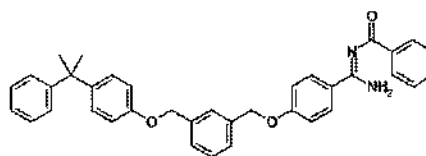
т.пл. 107-111°C

114°C

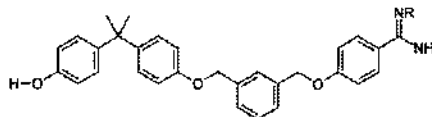


Сложный (-)-ментоловый эфир

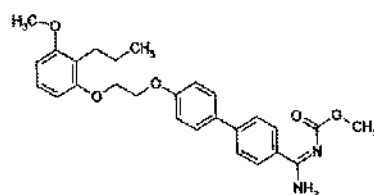
т.пл. 113°C



т.пл. 101-103°C



R=гидроксил, т.пл. 181°C

R=COOC₂H₅, т.пл. 131°C (с 1 молем этанола)

т.пл. 170-176°C

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