



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88504** (13) **C2**  
(51) МПК  
C07D 487/04 (2009.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД****(54) ПОХІДНІ 7-ГІДРОКСИ-5,6-ДІАРИЛ-4,5,6,7-ТЕТРАГІДРОАЗОЛО[1,5-а]ПІРИМІДИН-7-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ**

1

2

(21) а200709527

(22) 22.08.2007

(24) 26.10.2009

(46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р.

(72) САХНО ЯНА ІГОРІВНА, ЧЕБАНОВ ВАЛЕНТИН АНАТОЛІЙОВИЧ, ДЕСЕНКО СЕРГІЙ МИХАЙЛОВИЧ, АФАНАСІАДІ ЛЮДМИЛА МИХАЙЛІВНА

(73) ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА "НАУКОВО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ КОМПЛЕКС "ІНСТИТУТ МОНОКРИСТАЛІВ" НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ

(56) EP 0220458 A1, 06.05.1987

EP 0206078 A2, 30.12.1986

EP 1359150 A2, 05.11.2003

UA 48132 C2, 15.08.2002

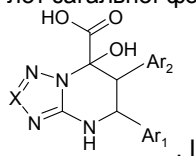
UA 2003010791 A, 15.07.2003

UA 2004020803 A, 15.03.2004

UA 84502 C2, 27.10.2008

RU 2266901 C2, 27.12.2005

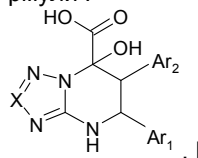
(57) 1. Похідні 7-гідрокси-5,6-діарил-4,5,6,7-тетрагідроазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонієвих кислот загальної формули I



де X= CH, N;

Ar<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;Ar<sub>2</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

2. Спосіб одержання сполук загальної формули I

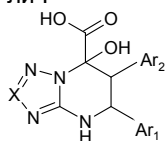


де X= CH, N;

Ar<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;Ar<sub>2</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

що включає конденсацію рівномольних кількостей аміноазолу з карбонільною сполукою в органічному розчиннику, який **відрізняється** тим, що як аміноазольну складову використовують 5-аміно-1,2,4-триазол або 5-амінотетразол, як карбонільну сполуку використовують арилпіровиноградні кислоти, що мають замісники Ar<sub>2</sub>, і ароматичні альдегіди формули Ar<sub>1</sub>CHO, як органічний розчинник використовують етиловий спирт, конденсацію проводять у присутності каталізатора HCl в умовах мікрохвильового опромінення при температурі 145-150 °C протягом 8-10 хвилин.

Винахід відноситься до області хімії і являє собою нові похідні азолопіримідинів, а саме 7-гідрокси-5,6-діарил-4,5,6,7-тетрагідроазоло [1,5-а]піримідин-7-карбонієвих кислот загальної формули I



де X=CH, N

I, Ar<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;Ar<sub>2</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Сполуки, що заявляються, являють собою складні азотовмісні гетероциклічні системи і мають високу реакційну здатність. Наявність вільної кар-

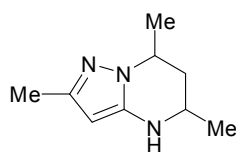
боксильної групи припускає можливість модифікації структури, що заявляється, шляхом утворення різних хлорангідридів кислот, амідів, ефірних угруповань. Це розширює можливості використання сполук I як проміжних продуктів (інтермедіатів, білдінг-блоків) у препаративному органічному синтезі при вирішенні низки важливих практичних задач, у тому числі і в області комбінаторної хімії.

Наявність фармакофорних фрагментів обумовлює перспективність пошуку у низці сполук формули I речовин з різними видами фізіологічної активності, що робить їх дуже корисними і інтересними з точки зору медичної і фармакологі-

(13) **C2**(11) **88504**(19) **UA**

чної хімії. Так, різні гетероциклічні похідні піразолів і піримідинів використовуються як терапевтичні засоби проти гострого і хронічного запалення, ішемічних процесів, призначені для лікування патологічних станів, насамперед, ревматоїдного артрити, розсіяного склерозу, астми, запалення кишечника [Пат. РФ 2266901, CO7D239/54; A61K31/513]. Аліфатичні, ароматичні і гетероароматичні похідні піровиноградної кислоти використовуються як прекурсори для неприродних амінокислот, які грають важливу роль у проміжному метаболізмі (обміну речовин), при уремії. Вони також цікаві як проміжні продукти (інтермедіати) в органічному синтезі при розробці інгібіторів ензимів і лікарських препаратів [P. Busca, F. Paradisi et. al., Org. Biomol. Chem., 2, 2684 (2004)]. Сполучення в одній молекулі фрагментів піразолу, піримідину і похідних піровиноградної кислоти дозволить розширити асортимент нових потенційних лікарських препаратів і фізіологічно активних речовин з новими властивостями і практичними застосуваннями.

Відомий структурний аналог сполук, що заявляються, - 2,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин формули II



II

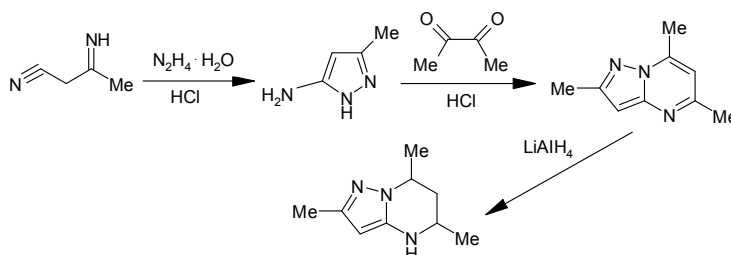
і спосіб його одержання [C. Beltec, G. Zlommet, J. Heterocycl. Chem., 32, №6, 1793(1995)].

Сполука формули II - безкольорова речовина, що розчиняється в органічних розчинниках (спиртах, хлороформі), в сильно полярних розчинниках (диметилформамід, диметилсульфоксид), не розчиняється у воді, ефірі, в оцтовій кислоті.

Недоліком структури сполуки формули II є неможливість різноманітності структури аналога шляхом введення замісників різної електронної природи (автори вводять у положення 2,5,7 тільки два замісника -CH<sub>3</sub>- і -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>- групи). Крім того, модифікація структури аналога ускладнюється, оскільки є тільки один реакційний центр -NH-група.

Спосіб одержання відомої сполуки формули II складається із трьох стадій і здійснюється за схемою:

Схема II



На першій стадії суміш β-амінокротоїтрилу і 85% гідрозингідрату нагрівають 8 годин, додають концентровану HCl і кип'ятять протягом 2 годин. Охолоджують і нейтралізують твердим NaOH, після чого випадають кристали амінопіразолу. Після охолодження суміші кристали відфільтровують, промивають водою, кип'ятять 30 хвилин у воді, знову охолоджують. Для очистки амінопіразол розчиняють при кипінні у суміші бензолу і гексану, а потім розганяють у вакуумі (основний продукт відганяють при т. кип. 152-153°C/6мм.рт.ст.). Вихід 77%.

На другій стадії еквімолярні кількості 2,3-бутандіону, 5-аміно-3-метилпіразолу нагрівають упродовж 3 годин в концентрованій HCl. Реакційну масу охолоджують, нейтралізують концентрованим розчином NaOH і двічі екстрагують хлороформом. Екстракт хлороформу сушать над безводним MgSO<sub>4</sub>, розчинник упарюють. Одержують 2,5,7-триметилпіразоло[1,5-а]піримідин з виходом 90%, т. пл. 78°C.

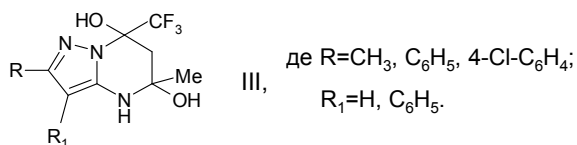
На третій стадії суміш піразоло[1,5-а]піримідину, одержаного на попередній стадії, і алюмогідриду літію нагрівають у свіжопереганному тетрагідрофурані протягом 48 годин. Після охолодження суміш розбавляють водою і фільтрують.

Розчин екстрагують тричі хлороформом. Органічний шар сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, потім упарюють. Технічний вихід 2,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідину складає 68%, т. пл. 85°C.

Загальний час синтезу з урахуванням виділення проміжних продуктів на кожній стадії і основного продукту на останній стадії складає приблизно 80 годин.

До недоліків відомого способу одержання сполук формули II слід віднести тривалість і трудоемність процесу, пов'язані з виділенням продуктів на кожній технологічній стадії (нейтралізація, екстракція, упарювання, вакуумна перегонка, очистка розчинника - тетрагідрофурану). Крім того, використання легкозаймистих (бензол, гексан) розчинників, шкідливих, отруйних і вибухових речовин обмежує використання відомого методу у лабораторних і виробничих умовах.

Відомий аналог за хімічною структурою - діолі 5,7-дигідрокси-5-метил-7-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідинів формули III і спосіб їх одержання [Е.Е. Хмелина, А.А.Петров, А.В.Фирсов, Ж. органической химии, 39, вып.2, с.299 (2003)].

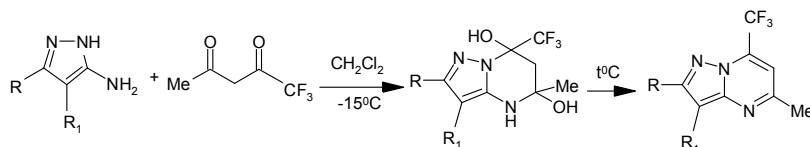


Діюли формули III являють собою безкольорові кристалічні сполуки, що погано розчинні у малополярних середовищах, добре розчиняються у спиртах, диметилсульфоксиді. При нагріванні діо-

лів формули III вище  $50^\circ\text{C}$  або тривалому стоянню при кімнатній температурі відбувається виділення води і утворення 5-метил-7-трифторметилпіразоло[1,5-а]піримідинів - гетероароматизованих сполук з довгим ланцюгом подвійних спряжених зв'язків.

Спосіб одержання сполук формули III здійснюється за схемою:

Схема III



Реакція проходить в одну стадію шляхом взаємодії еквімолярних кількостей відповідного заміщеного 5-амінопіразолу з 1,1,1-трифторпентан-2,4-діоном у дихлорметані при охолодженні ( $-15^\circ\text{C}$ ). Суміш видержують в залежності від природи замісника протягом 3-24 годин при цій температурі. Осад, що випав, відфільтровують, промивають холодним  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Виходи складають 38-48%.

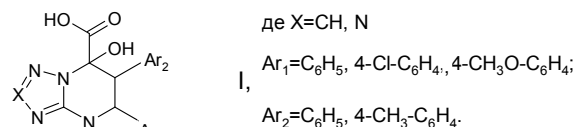
Недоліком сполук формули III є їхня нестійкість вже при кімнатній температурі (при тривалому стоянні) і миттєва дегідратація при  $50^\circ\text{C}$  з утворенням гетероароматизованих продуктів.

Недоліком відомого способу одержання сполук формули III є тривалість процесу за часом (в деяких випадках до 24 годин), використання глибокого охолодження до ( $-15^\circ\text{C}$ ) при проведенні реакції і видержуванні реакційної маси з використанням низькотемпературних холодоагентів (суміш льоду з  $\text{CaCl}_2$ , рідкого азоту і т.ін.), участь у реакції фторорганічних сполук. У синтезі використовується дихлорметан - розчинник отруйної дії на організм людини. При освітленні дихлорметан розкладається з виділенням  $\text{HCl}$ , викликаючи поразку внутрішніх органів; токсичний і може викликати нудоту, подразнення слизової оболонки очей. Наркотичні і смертельні концентрації при вдиханні людиною близькі одні одних. Фторорганічні сполуки негативно впливають на організм людини з порушенням окислювальних процесів.

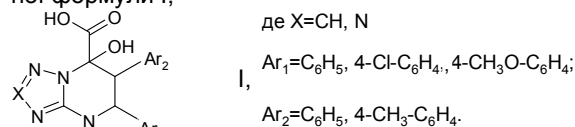
Сполуки формули III і спосіб їх одержання як найбільш близький за технічною суттю обрано нами в якості прототипу.

В основу винаходу поставлено задачу пошуку нових сполук в низці азолопіримідинів, що мають постійний склад і структуру при кімнатній температурі і нагріванні, а також розробки простого і доступного способу одержання похідних 7-гідрокси-5,6-діарил-4,5,6,7-тетрагідроазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонових кислот, що дозволяє скоротити тривалість технологічного процесу, виключити застосування отруйних, вогнебезпечних розчинників, підвищити вихід кінцевих продуктів.

Рішення поставленої задачі забезпечується розробкою похідних 7-гідрокси-5,6-діарил-4,5,6,7-тетрагідроазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонових кислот загальної формули I



Рішення поставленої задачі забезпечується також тим, що у способі одержання сполук загальної формули I,



що включає конденсацію рівномірних кількостей аміноазолу з карбонільною сполукою в органічному розчиннику, згідно винаходу, в якості аміноазольної складової використовують 5-аміно-1,2,4-тріазол або 5-амінотетразол, в якості карбонільної сполуки використовують арилпіровиноградні кислоти, що мають замісники  $\text{Ar}_2$ , і ароматичні альдегіди формули  $\text{Ar}_1\text{CHO}$ , в якості органічного розчинника використовують етиловий спирт, конденсацію проводять в присутності каталізатора  $\text{HCl}$  в умовах мікрохвильового опромінення при температурі  $145\text{-}150^\circ\text{C}$  протягом 8-10 хвилин.

Модифікація структури сполук, що заявляються, шляхом конденсації 5-аміно-1,2,4-тріазолу або 5-амінотетразолу з арилпіровиноградними кислотами і ароматичними альдегідами приводить до появи нової структури сполук з неочевидними властивостями. Так, при нагріванні сполук, що заявляються, до  $50^\circ\text{C}$  і вище процес дегідратації не відбувається (на відміну від сполук за прототипом, де таке явище присутнє). Проведене нами видержування сполук формули I при кімнатній температурі протягом 90 днів не привело до будь-якої деструктивної зміни сполук, що заявляються, що підтверджено даними ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопії, постійністю елементного аналізу і температури плавлення. Таким чином, сполуки, що заявляються, стійкі до дії температури і при тривалому зберіганні при кімнатній температурі мають постійну хімічну структуру.

Можливість видозміни хімічної структури сполук формули I варіюванням замісників як в альдегідній складовій, так і в складовій арилпіровиног-

радної кислоти, які формують тетрагідропіримідиновий цикл, а також можливість варіювання структур нових сполук через карбоксильну групу відкриває перспективи синтезу великого асортименту нових корисних речовин з новими властивостями і застосуванням.

Вибір реагентів і проведення реакції їх взаємодії в умовах мікрохвильового опромінення дозволяє підвищити чистоту і вихід кінцевих продуктів, значно зменшити енергозатрати, а також забезпечує високу швидкість протікання реакції, що приводить до зменшення тривалості технологічного процесу.

У способі, що заявляється, у реакційному суді в умовах мікрохвильового опромінення не спостерігається локальних перегрівів реакційної суміші. Така сталість температури при проведенні синтезу сполук формули I у способі, що заявляється, приводить до постійності складу і структури цих сполук. Так, у прототипі - навіть при зніманні спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  відразу після синтезу і через 1 добу, а потім через 2-3 доби в спектрах спостерігається наявність різних наборів сигналів з різними хімічними зсувами, що свідчить про непостійність сполуки за часом.

У способі, що заявляється, протягом 8-10 хвилин (у способі-прототипі 3-24 години) одностадійним методом одержують чисті сполуки формули I, що не потребують перекристалізації, з достатньо високими виходами 65-80% (у способі-прототипі 38-48%). Крім того, спосіб, що заявляється, дозволяє уникнути застосування глибокого заморожування і використання отруйних розчинників і речовин.

При проведенні досліджень виявлено оптимальний температурно-часовий режим синтезу. Так, проведення реакції в умовах, що заявляються, при температурі 145-150°C протягом 8-10 хвилин забезпечує високу швидкість реагування складових речовин і приводить, відповідно, до зменшення тривалості технічного процесу. Підвищення температури до 160°C дає значне зниження виходу

цільових продуктів через утворення у реакційній масі суміші вихідних і кінцевих речовин. При зниженні температури (нижче 145°C) необхідно збільшити час реакції в умовах мікрохвильового опромінення для утворення відповідного кінцевого продукту, що є недоцільним.

Час протікання реакції в умовах мікрохвильового опромінення складає 8-10 хвилин, що встановлено експериментальним шляхом, причому зменшення часу приводить до значного зниження виходів сполук формули I, що заявляються. Збільшення часу перебігу реакції є недоцільним, адже вже 10 хвилин достатньо для утворення цільових продуктів реакції.

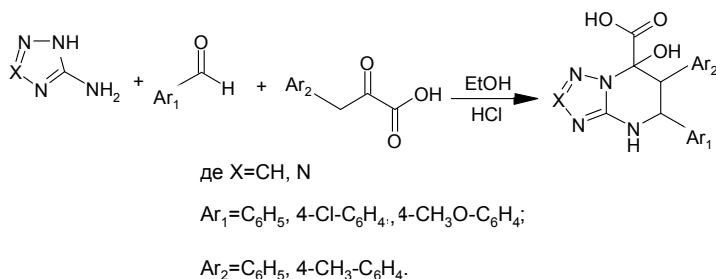
Проведення взаємодії вихідних речовин у спиртовому середовищі в умовах кислотного каталізу дозволяє виділяти із реакційної маси чисті продукти, що не потребують додаткової перекристалізації, а також сприяє проходженню реакції у необхідному напрямку. В умовах основного каталізу реакція супроводжується утворенням смолистих напівпродуктів, що приводить до неможливості виділення цільових продуктів реакції.

Проведення реакції при мікрохвильовому опроміненні в етиловому спирті виключає утворення шкідливих технологічних стоків. Етиловий спирт, що залишився після проведення реакції, утилізують розбавленням водою (у прототипі - отруйний розчинник дихлорметан автори не утилізують).

Для повного проходження реакції у напрямку, що визначено структурою сполук формули I, суміш компонентів реакції (аміноазол:ароматичний альдегід:арилпіровиноградна кислота) беруть у співвідношенні 1:1:1. Застосування будь-якого із компонентів у співвідношенні меншому або більшому, ніж потребується за реакцією, приводить до утворення суміші вихідних, кінцевих продуктів і продуктів, що не прореагували. Таку суміш практично не можна розділити.

Спосіб, що заявляється здійснюється за схемою:

Схема I



Синтез проходить в умовах кислотного каталізу і полягає в тому, що проводять конденсацію 5-аміно-1,2,4-тріазолу або 5-амінотетразолу з відповідними ароматичними альдегідами і арилпіровиноградними кислотами в етиловому спирті в присутності каталітичних кількостей (0,1мл.) HCl при мікрохвильовому опроміненні при температурі

145-150°C протягом 8-10 хвилин в одну стадію до утворення цільових продуктів.

У таблиці 1 наведено порівняльні характеристики способу, що заявляється, і способу за прототипом.

У таблиці 2 дано характеристики деяких сполук, що заявляються, і сполуки, одержаної за прототипом.

## Приклад 1

Одержання 7-гідрокси-5,6-дифеніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]-тріазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонової кислоти.

Суміш 0,2г (2,3ммоль) 1,2,4-амінотріазолу, 0,24мл (2,3ммоль) бензальдегіду і 0,39г (2,3ммоль) фенілпіровиноградної кислоти в 2мл етилового спирту поміщають у пробірку для мікрохвильового опромінення, об'ємом 10мл. Після перемішування додають 0,1мл HCl. Пробірку містять у мікрохвильовий реактор. Час реакції -8 хвилин при температурі 145°C. Продукт, що випадає при охолодженні, відфільтровують, промивають 5мл етилового спирту і сушать.

Вихідні дані: вихід 0,62г (79%). Т.пл. 193-195°C.

Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ(м.ч.) 3.74 (1H, d, J=11.7Hz, 6-CH), 4.99 (1H, d, J=11.7Hz, 5-CH), 7.43 (s, 1H, 2-CH), 7.76 (1H, у.с., NH), 6.92-7.38 (10H, м, ArH)

## Приклад 2

Одержання 7-гідрокси-5,6-дифеніл-4,5,6,7-тетрагідротетразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонової кислоти.

У пробірку для проведення мікрохвильового синтезу об'ємом 10мл містять 0,22г (2,35ммоль) 5-амінотетразолу, 0,25мл (2,35ммоль) бензальдегіду і 0,4г (2,35ммоль) фенілпіровиноградної кислоти у 2мл етанолу. Після перемішування додають 0,1мл HCl і містять у мікрохвильовий реактор. Час реакції - 10 хвилин при температурі 150°C. Продукт після охолодження відфільтровують, промивають 5мл етилового спирту і сушать.

Вихідні дані: вихід 0,59г (67%). Т.пл. 204-206°C.

Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ(м.ч.) 3.82 (1H, d, J=11.8Hz, 6-CH), 4.37 (1H, d, J=11.8Hz, 5-CH), 7.76 (1H, у.с., NH), 7.08-7.28 (10H, м, ArH)

Решту прикладів зведено у таблиці 2.

Дані матеріалів опису винаходу і таблиці 1, 2 показують, що сполуки формули I мають високу

стійкість при кімнатній температурі і температурі вище 50°C (сполуки за прототипом в цих умовах дегідратуються з утворенням зовсім нової гетероароматизованої системи). Структура сполук, що заявляються, забезпечує одержання широкого асортименту похідних 7-гідрокси-5,6-діарил-4,5,6,7-тетрагідротетразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонових кислот з покращеними характеристиками і високим ступенем чистоти, що не потребує додаткової очистки.

Спосіб одержання сполук формули I, що пропонується, дозволяє:

- значно зменшити тривалість процесу до 8-10 хвилин (прототип 3-24 години);
- збільшити виходи і якості сполук формули I за рахунок проведення реакції у спиртовому середовищі у присутності каталітичних кількостей кислотного каталізатора;
- широко варіювати у молекулі Ar<sub>1</sub> і Ar<sub>2</sub> замісники;
- забезпечити відсутність отруйних і шкідливих речовин;
- використовувати у синтезі доступні реактиви і розчинники, що випускаються вітчизняною промисловістю;
- зменшити шкідливі технологічні стоки шляхом їх утилізації водою.

Всі ці переваги нових сполук і способу їх одержання розширюють можливості їх потенційного використання в якості фізіологічно активних речовин, в медицині (в якості лікарських препаратів), в біології, фармації, в препаративному органічному синтезі, в сільському господарстві в якості хімічних засобів захисту рослин і т. ін.

Спосіб одержання сполук формули I простий, здійснюється в одну стадію, пройшов апробацію в лабораторних умовах і може легко відтворюватися в умовах промислових мікрохвильових устаткувань.

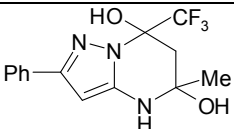
Таблиця 1

|                        | Кількість стадій реакції | Тривалість процесу | Вихід основного продукту, % | Використання токсичних речовин, хладагентів | Очищення осн. продукту                       |
|------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------------|---|--|
| Спосіб, що заявляється | 1                        | 8-10хв.            | 65-80                       | не застосовуються                           | не потрібно                                  |
| Спосіб прототип        | 1                        | 3-24год.           | 38-48                       | дихлорметан, охолодження до -15°C           | неможливо, при t>50°C сполуки дегідратуються |

Таблиця 2

| № п/п | Сполуки, що заявляються |                                    |                               | Т.пл., °C | Вихід, % | ЯМР% δ(м.ч.)  |
|-------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------------|-----------|----------|---|
|       | X                       | Ar <sub>1</sub>                    | Ar <sub>2</sub>               |           |          |   |
| 1     | 2                       | 3                                  | 4                             | 5         | 6        | 7   |
| 1     | CH                      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 193-195   | 79       | 3.74 (1H, d, J=11.7Hz, 6-CH), 4.99 (1H, d, J=11.7Hz, 5-CH), 7.43(s, 1H, 2-CH), 7.76 (1H, у.с., NH), 6.92-7.38 (10H, м, ArH) |
| 2     | CH                      | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 206-208   | 76       | 3.70 (1H, d, J=11.5Hz, 6-CH), 5.02 (1H, d, J=11.5Hz, 5-CH), 7.45 (s, 1H, 2-CH), 7.84 (1H, у.с., NH), 6.98-7.39 (9H, м, ArH) |

Продовження таблиці 2

|   |    |   |  |             |    |   |
|---|----|---|--|-------------|----|---|
| 3   | CH | 4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | 216-218     | 65 | 3.60 (3H, s, OCH <sub>3</sub> ), 3.70 (1H, d, J=11.9Hz, 6-CH), 5.02 (1H, d, J=11.9Hz, 5-CH), 7.44 (s, 1H, 2-CH), 7.73 (1H, y.c, NH), 6.58-7.28 (9H, m, ArH), 13,42 (bs, 1H, COOH)                                 |
| 4   | CH | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                     | 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 215-217     | 68 | 2.12 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 3.71 (1H, d, J=11.7Hz, 6-CH), 4.98 (1H, d, J=11.7Hz, 5-CH), 7.44 (s, 1H, 2-CH), 7.78 (1H, y.c, NH), 6.76-7.40 (9H, m, ArH), 13,10 (bs, 1H, COOH)                                  |
| 5   | CH | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 197-199     | 72 | 2.12 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 3.70 (1H, d, J=11.6Hz, 6-CH), 5.01 (1H, d, J=11.6Hz, 5-CH), 7.44 (s, 1H, 2-CH), 7.80 (1H, y.c, NH), 6.83-7.38 (8H, m, ArH), 13,18 (bs, 1H, COOH)                                  |
| 6   | CH | 4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 196-198     | 80 | 2.12 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 3.61 (3H, s, OCH <sub>3</sub> ), 3.67 (1H, d, J=12.1Hz, 6-CH), 4.92 (1H, d, J=12.1Hz, 5-CH), 7.42 (s, 1H, 2-CH), 7.68 (1H, y.c, NH), 5.69-7.27 (8H, m, ArH), 13,16 (bs, 1H, COOH) |
| 7   | N  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                     | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | 204-206     | 67 | 3.82 (1H, d, J=11.8Hz, 6-CH), 4.37 (1H, d, J=11.8Hz, 5-CH), 7.76 (1H, y.c, NH), 7.08-7.28 (10H, m, ArH)   |
| 8   | N  | 4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | 210-212     | 66 | 3.61 (3H, s, OCH <sub>3</sub> ), 3.62 (1H, d, J=11.7Hz, 6-CH), 4.87 (1H, d, J=11.7Hz, 5-CH), 7.73 (1H, y.c, NH), 6.78-8.05 (9H, m, ArH), 13,22 (bs, 1H, COOH)   |
| Сполука за прототипом   |    |   |  |             |    |   |
|  |    |   |  | Не наведено | 48 | 1.87 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 2.25, 2.42 (2H, d, J= 13.7 Hz, 6-CH), 5.73 (1H, s, 3-CH), 6.75 (1H, c, OH), 6.69 (1H, c, OH), 7.56 (1H, y.c, NH), 7.16-7.68 (5H, m, ArH)  |