



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89148 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 491/147 (2009.01)

C07D 401/00

C07D 409/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ 7,12-ДИГІДРО-6Н-ХРОМЕНО[4,3-*d*]ТЕТРАЗОЛО[1,5-*a*]ПІРИМІДИНУ І СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1

(21) а200904649

(22) 12.05.2009

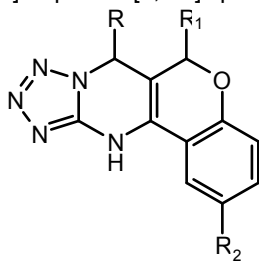
(24) 25.12.2009

(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.

(72) РУДЕНКО РОМАН ВОЛОДИМИРОВИЧ, КО-
МИХОВ СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ДЕСЕНКО
СЕРГІЙ МИХАЙЛОВИЧ, АФАНАСІАДІ ЛЮДМИЛА
МИХАЙЛІВНА(73) ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА "НАУКО-
ВО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ КОМПЛЕКС "ІНСТИТУТ
МОНОКРИСТАЛІВ" НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
НАУК УКРАЇНИ

(56) UA 82621 C2, 25.04.2008

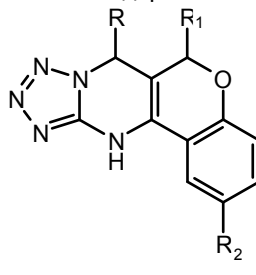
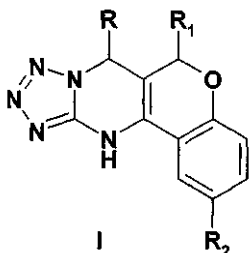
AU 7654181 A, 22.04.1982

(57) 1. Похідні 7,12-дигідро-6н-хромено[4,3-*d*]
тетразоло[1,5-*a*]піримідину загальної формули Iде R = Ph, 4-CH₃O-C₆H₄-, 2-CH₃O-C₆H₄-, 2-F-C₆H₄-,
3,4,5-(CH₃O)₃-C₆H₂-, 3-C₅H₄N-;

2

R₁ = Ph, 4-CH₃O-C₆H₄-, 2,3-(CH₃O)₂-C₆H₃-, 4-F-
C₆H₄-, 3-CH₃-C₆H₄-, 4-CH₃-C₆H₄-, 3-C₅H₄N-, 4-
C₅H₄N-, 2-C₄H₃S-;R₂ = H, Cl.

2. Спосіб одержання сполук загальної формули I

де R = Ph, 4-CH₃O-C₆H₄-, 2-CH₃O-C₆H₄-, 2-F-C₆H₄-,
3,4,5-(CH₃O)₃-C₆H₂-, 3-C₅H₄N-;R₁ = Ph, 4-CH₃O-C₆H₄-, 2,3-(CH₃O)₂-C₆H₃-, 4-F-
C₆H₄-, 3-CH₃-C₆H₄-, 4-CH₃-C₆H₄-, 3-C₅H₄N-, 4-
C₅H₄N-, 2-C₄H₃S-;R₂ = H, Cl,який відрізняється тим, що конденсують рівно-
молярні кількості 5-амінотетразолу спочатку з R-
заміщеними 2'-гідроксихалконами при кипінні про-
тягом 5-10 хвилин в органічному розчиннику N,N-
диметилформаміді, після чого з заміщеними аро-
матичними альдегідами формули R₁CHO у прису-
тності основного каталізатора - піперидину при
кипінні протягом 5-10 хвилин.Винахід відноситься до області органічної хімії
і являє нові похідні азолопіримідинів, а саме похі-дні-7,12-дигідро-6н-хромено[4,3-*d*]тетразоло[1,5-*a*]
піримідини загальної формули IR = Ph, 4-CH₃O-C₆H₄-, 2-CH₃O-C₆H₄-,2-F-C₆H₄-, 3,4,5-(CH₃O)₃-C₆H₂-, 3-C₅H₄N-;R₁ = Ph, 4-CH₃O-C₆H₄-, 2,3-(CH₃O)₂-C₆H₃-, 4-F-C₆H₄-,3-CH₃-C₆H₄-, 4-CH₃-C₆H₄-, 3-C₅H₄N-, 4-C₅H₄N-, 2-C₄H₃S-;R₂ = H; Cl.

(13) C2

(11) 89148

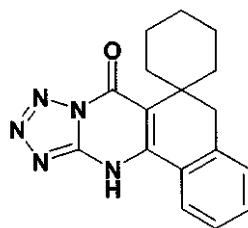
(19) UA

Сполуки, що заявляються, - складні азотовмісні гетероциклічні системи з фармакофорними фрагментами. Похідні піримідину, як відомо з літературних джерел, є основною субстанцією багатьох лікарських препаратів, які з успіхом використовуються при лікуванні захворювань, що є наслідком дії, наприклад, вірусу ВІЛ, високоефективні при лікуванні низки захворювань ендокринної і серцево-судинної систем [Заявка ЕР №203721, С07D473/06; заявка ЕР №267607, С07D473/06; А.Т. Солдатенков и др. "Основы органической химии лекарственных веществ", Изд. "Мир", Москва, 2007].

Азолопіримідини проявляють антиалергічну і гіпнотичну активності [Baziard-Mongsset G. et al., Eur. J. Med. Chem., 30, №3, 253 (1995)]; мають антидепресивні властивості [Патент США №5.290.782, С07D473/02]; використовуються при лікуванні ангіни, відомі як антигіпертензивні засоби, що покращують серцевий і церебральний кровообіг [Пат. Японії №101383, С07D487/04; А61К31/505].

Використання таких складних азотвмісних гетероциклічних сполук в якості біологічно активних речовин потребує постійного підвищення ступеня чистоти, простоти і доступності синтезу, удосконалення методів їх одержання.

Відомий структурний аналог сполук, що заявляються - 6-оксо-1Н-7,8-дигідроспіро(бензо[*h*]тетразоло[5,4-*b*]хіназолін-7,1'-циклогексан) формули II



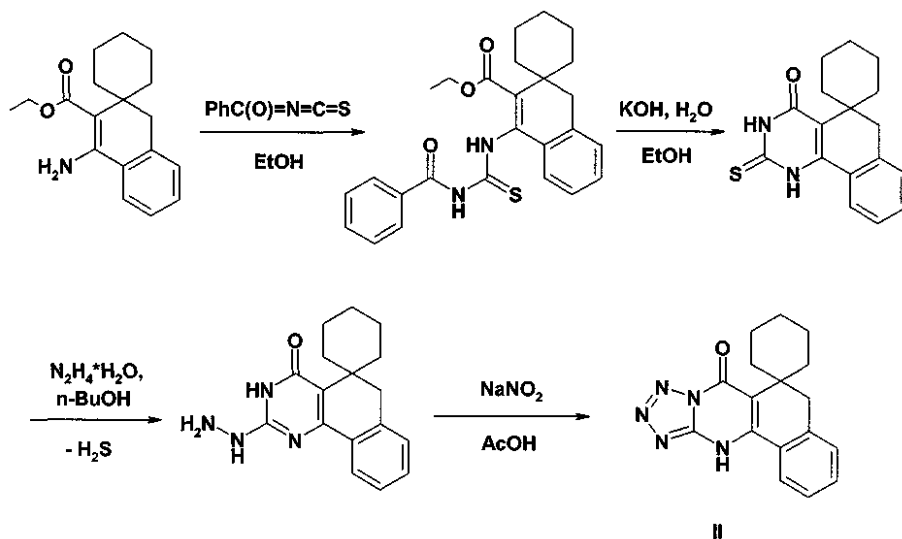
II

і спосіб його одержання [А.И. Маркосян, Р.А. Куроян, С.В. Диланян, Химия гетероцикл. соедин., №3, 396-400 (2000)].

Сполуки формули II завдяки своїм фармакологічним і терапевтичним властивостям, таким як протипухлинна (транквілізуюча) активності, в останній час притягують особливу увагу не тільки хіміків-синтетиків, але і фармацевтів, медиків [А.И. Маркосян и др., Хим.-фарм. журнал, 29, №4, 32, (1995); 30, №8, 10 (1996)].

Недоліком відомої структури II є неможливість варіації замісників у всіх фрагментах молекули.

Спосіб одержання відомої сполуки складається із 4-х стадій і здійснюється за схемою:



II

На першій стадії 4-аміно-3-карбетоксі-1,2-дигідроспіро[нафтален-2,1'-циклогексан] конденсують з фенілізоціанатом кип'ятінням упродовж 10 годин в етанолі. Вихід 4-(3-бензоїлтіоуреїдо)-3-карбетоксі-1,2-дигідроспіро[нафтален-2,1'-циклогексану], що утворився, складає 68%.

Продукт, що одержано на першій стадії, розчиняють в етанолі, додають розчин КОН у воді і кип'ятять 3 години. Вихід 4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4,5,6-гексгидроспіро(бензо[*h*]хіназолін-5,1'-циклогексану) складає 37%.

На третій стадії суміш 4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4,5,6-гексгидроспіро(бензо[*h*]хіназолін-5,1'-циклогексана), гідразингідрату у бутиловому спирті кип'ятять протягом 20 годин. Реакційну масу охо-

лоджують, осад відфільтровують, сушать на повітрі. Вихід технічного продукту складає 81%, температура топлення 292-294°C.

На четвертій стадії одержаний 2-гідразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагідроспіро(бензо[*h*]хіназолін-5,1'-циклогексан) розчиняють у льодяній оцтовій кислоті і при перемішуванні по краплинам додають розчин NaNO₂ у воді. Суміш перемішують 30 хвилин при кімнатній температурі. Осад 6-оксо-1Н-7,8-дигідроспіро(бензо[*h*]тетразоло[5,4-*b*]хіназолін-7,1'-циклогексану) відфільтровують і перекристалізують із бутанолу. Вихід - 65%, температура топлення 227-229°C.

Загальний час синтезу складає приблизно 34-35 годин.

Наявність карбонільної групи, що спряжена з аміногрупою, значно знижує ліпофільність (розчинність) даної структури молекули в органічних розчинниках, що є недоліком структури сполуки формули II.

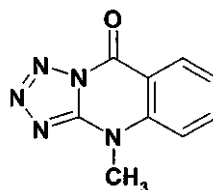
Крім того, 2-гідразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагідроспіро(бензо[h]хіназолін-5,1'-циклогексан), що утворився на третій стадії, легко окислюється навіть при слабкому нагріванні з утворенням смолистих речовин. Тому продукт сушать у повітрі протягом тривалого часу (але автори не вказують час сушіння), що дуже подовжує процес одержання аналога формули II.

Одним із недоліків указанного способу одержання сполуки формули II є багатостадійність і тривалість процесу з використанням токсичних реагентів (гідразингідрату, нітриту натрію, фенілізоціанату).

До недоліків способу одержання сполуки формули II слід віднести також утворення в результаті реакції газоподібного сірководню, що забруднює навколишнє середовище, використання фенілізоціанату, який подразнювально діє на слизові обо-

лонки і дихальні шляхи. Виникає необхідність його утилізації.

Відомий аналог сполук, що заявляються, за хімічною структурою - 4-метилтетразоло[5,1-b]хіназолін-9(4H)-он формули III

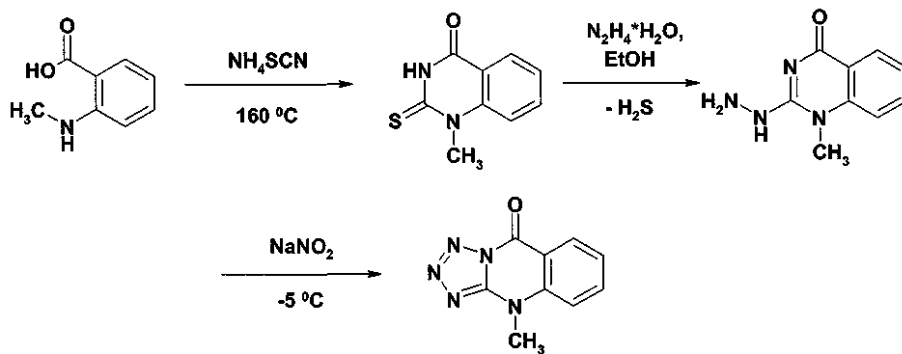


III

і спосіб його одержання [K. Kottke, H. Kuehmstedt, Pharmazie, 39, №12, 867-868, (1984)].

Модифікація структури сполуки формули III обмежена варіацією замісників тільки в ароматичному фрагменті, що значно скорочує кількість нових потенційних біологічно активних речовин.

Спосіб одержання сполуки формули III складається із 3-х стадій і реалізується за схемою:



III

На першій стадії сплавляють рівномольні кількості 2-(N-метиламіно)бензойної кислоти і роданіду амонію упродовж 1 години при 160°C. Одержують 1-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін з виходом 65%.

На другій стадії заміщений хіназолін, що одержано, розчиняють в етанолі, додають рівномольну кількість (з невеликим надлишком) гідразингідрату і кип'ятять 4 години. При охолодженні випадає осад 1-метил-2-гідразино-4(1H)-хіназолінон, його відфільтровують, сушать на повітрі. Вихід складає 60%.

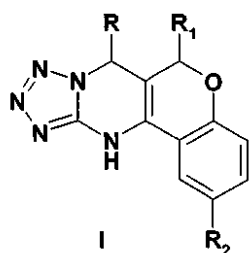
На третій стадії 1-метил-2-гідразино-4(1H)-хіназолінон суспендують у 3-х кратній кількості HCl і при температурі -5-0°C протягом 2 годин додають водний розчин NaNO₂. Суміш перемішують ще 1 годину, відфільтровують 4-метилтетразоло[5,1-b]хіназолін-9(4H)-он і перекристалізують із оцтової кислоти. Температура топлення 228-233°C. Вихід технічного продукту складає 93%.

Загальний час реакції складає приблизно 10-12 годин (без урахування часу для сушіння проміжних продуктів).

До недоліків відомого способу одержання сполуки формули III слід віднести багатостадійність, тривалість синтезу, що приводить до додаткових витрат реагентів, робочого часу і енерговитрат; використання токсичних речовин - гідразингідрату, нітриту натрію і газоподібного сірководню, який подразнює слизові оболонки дихальних шляхів, очей і шкіри.

В основу винаходу поставлено задачу синтезу нових сполук у низці похідних 7,12-дигідро-6H-хромено [4,3-d]тетразоло[1,5-a]піримідинів з більш високою розчинністю в органічних розчинниках, а також розробки простого і доступного способу одержання таких сполук, який дозволяє підвищити якість основних продуктів реакції, виключити шкідливі і токсичні реагенти.

Рішення поставленої задачі забезпечується розробкою похідних 7,12-дигідро-6H-хромено[4,3-d]тетразоло[1,5-a]піримідинів формули I



R = Ph, 4-CH₃O-C₆H₄-, 2-CH₃O-C₆H₄-,
2-F-C₆H₄-, 3,4,5-(CH₃O)₃-C₆H₂-, 3-C₅H₄N-;
R₁ = Ph, 4-CH₃O-C₆H₄-, 2,3-(CH₃O)₂-C₆H₃-, 4-F-C₆H₄-,
3-CH₃-C₆H₄-, 4-CH₃-C₆H₄-, 3-C₅H₄N-, 4-C₅H₄N-, 2-C₄H₃S-;
R₂ = H; Cl.

Рішення поставленої задачі забезпечується також тим, що у способі одержання сполук формули I, згідно винаходу, конденсують рівномольні кількості 5-амінотетразолу спочатку з R-заміщеними 2'-гідроксикалконами в органічному розчиннику - N,N-диметилформаміді при кипінні протягом 5-10 хвилин, після чого з заміщеними ароматичними альдегідами формули R₁CHO у присутності основного каталізатору - піперидину при кип'ятінні протягом 5-10 хвилин.

Модифікація структури сполук, що заявляються, шляхом конденсації 5-амінотетразолу з α,β-ненасиченими кетонами і ароматичними альдегідами приводить до появи структури сполук з новими, неочевидними властивостями - підвищеною розчинністю в неполярних органічних розчинниках, стійкістю в кислих середовищах.

Таке видозмінення структури сполук привело до усунення недоліків, притаманних відомим аналогам, і появи нових властивостей. Так, введення піранового фрагменту приводить до підвищення розчинності в органічних розчинниках, що для даної структури є несподіваним. Сполука I з R=R₁=Ph при 20°C має більш високу розчинність в неполярних розчинниках, ніж відомий аналог II, що має в структурі молекули одночасно карбоксамідну і вторинну аміногрупу. Ці угруповання можуть приводити до утворення міжмолекулярних асоціатів, що знижують розчинність сполук в неполярних розчинниках. Введення арильних радикалів замість карбонільної групи виключає утворення таких асоціатів. Внаслідок цього спостерігається збільшення розчинності в таких розчинниках.

Так, наприклад, розчинність сполуки формули I з R=R₁=Ph, R₂=H в 1л толуола складає 3,8г, в той час як розчинність відомого аналога II в аналогічних умовах зменшується приблизно у 2 рази.

Можливість зміни хімічної структури сполук формули I варіюванням замісників як в альдегідній складовій, так і в ненасиченій карбонільній сполуці, які формують дигідропіримідиновий і пірановий фрагменти, відкриває перспективи синтезу вели-

кого числа нових корисних речовин з новими особливостями і використанням.

Використання диметилформаміду як основного апротонного розчинника для реакції виключає використання кислотного каталізатора. Ось чому для повного проходження реакції в бік утворення кінцевих продуктів (сполук формули I) використовується основний каталізатор - піперидин.

Вибір реагентів і проведення реакції їх взаємодії у диметилформаміді в умовах основного каталіза дозволяє підвищити чистоту і вихід кінцевих продуктів, забезпечує високу швидкість протікання реакції (10-20 хвилин), що приводить до скорочення тривалості технологічного процесу і зменшення енерговитрат.

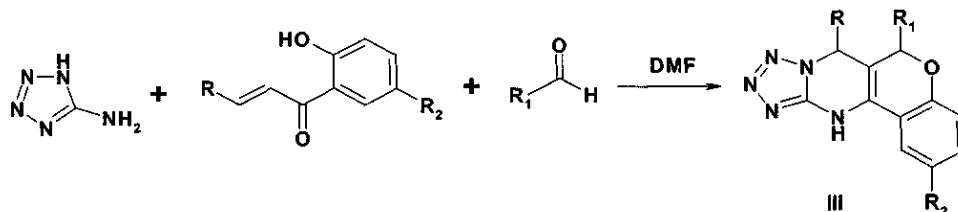
Використання будь-якого із компонентів реакції в більшому або меншому співвідношенні приводить до утворення суміші сполук, що не прореагували.

В однореакторному (процес, що іде в одній хімічній колбі) способі, що заявляється, одностадійним методом одержують чисті сполуки, що не потребують перекристалізації, з достатньо високими виходами (60-76%). Крім того, спосіб дозволяє уникнути використання токсичних речовин.

Однореакторність, доступність вихідних компонентів, одночасне варіювання одразу декількох фрагментів молекули, легкість автоматизації (використання традиційного нагрівання) - все це переваги способу одержання сполук формули I, що заявляється.

Сумарний час протікання реакції складає 10-20 хвилин, що встановлено експериментальним шляхом, причому зменшення часу приводить до значного зниження виходів сполук формули I. Вказаного часу достатньо для повного проходження реакції і утворення цільових продуктів, тому нагрівання більше 20 хвилин недоцільно.

Спосіб, що заявляється, здійснюється за схемою:



Рівномольні кількості 5-амінотетразолу і відповідного ненасиченого кетону кип'ятять 5-10 хви-

лин у диметилформаміді, після чого у реакційну суміш додають рівномольну кількість відповідного

ароматичного альдегіду і кип'ятять ще 5-10 хвилин у присутності 1-2 крапель піперидину. Охолоджену масу розбавляють невеликою кількістю етанолу, відфільтровують, промивають етанолом, сушать.

У таблиці 1 представлено порівняльні характеристики способу, що заявляється, і способів аналогів.

У таблиці 2 дано характеристики сполук, що заявляються.

Спосіб одержання сполук, що заявляються, ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1

Одержання 6,7-діфеніл-7,12-дигідро-6Н-хромено[4,3-*d*]тетразоло[1,5-*a*]піримідину (див. табл.2, поз.1).

Суміш 0,085г (0,001М) 5-амінотетразолу, 0,22г (0,001М) 2'-гідроксіалкона в 0,5мл диметилформаміді нагрівають при кипінні 5 хвилин. До реакційної маси додають 0,1мл (0,001М) бензальдегіду та 1-2 краплі піперидину і кип'ятять ще 5 хвилин. Охолоджують і розбавляють 10мл етанолу. Осад, що випав, відфільтровують, промивають етанолом, сушать.

Вихідні дані: вихід 0,28г (75%); температура топлення 289-290°C.

Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч.): 5,89 (1H, с, 7-H), 6,57 (1H, с, 6-H), 6,7-8,8 (14H, м, ArH), 10,94 (1H, у, с, NH).

Приклад 2

Одержання 6,7-ді-(3-піридил)-7,12-дигідро-6Н-хромено[4,3-*a*]тетразоло[1,5-*a*]піримідину (див. табл.2, поз.11).

Одержують аналогічно прикладу 1. Для реакції беруть 0,085г (0,001М) 5-амінотетразолу, 0,225г (0,001М) 1-(2'-гідроксифеніл)-3-піридин-3-іл-проп-2-ен-1-ону, 0,1мл (0,001М) 3-піридинкарбальдегіду, 0,5мл диметилформаміду та 1-2 краплі піперидину.

Вихідні дані: вихід 0,26г (70%); температура топлення 265-266°C.

Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч.): 5,48 (1H, с, 7-H), 6,33 (1H, с, 6-H), 6,7-8,6 (12H, м, ArH), 11,05 (1H, у, с, NH).

Решту прикладів зведено у таблиці 2.

Як видно із опису матеріалів винаходу і даних таблиць 1, 2, структура сполук, що заявляються, забезпечує одержання значного набору похідних тетраолопіримідинів з покращеними характеристиками - з високим ступенем чистоти, підвищеною розчинністю в неполярних розчинниках. Підвищена розчинність забезпечує, наприклад, набір концентраційних інтервалів при проведенні біологічних тестів, що відіграє велику роль у медико-біологічних дослідженнях.

Спосіб одержання сполук формули I дозволяє:

- значно зменшити тривалість процесу;
- підвищити якість сполук, що заявляються, і їх виходи за рахунок проведення реакції в умовах основного каталізу;
- широко варіювати замісники R і R₁;
- використовувати в синтезі доступні вихідні реагенти і розчинники, що випускаються вітчизняною промисловістю.

Всі ці переваги нових сполук і способу їх одержання дають можливість їх потенційного використання в якості біологічно активних речовин, лікарських препаратів в медицині. Так, комп'ютерне моделювання за програмою PASS показало потенційну можливість використання сполук, що заявляються, як активаторів калієвого каналу, стимуляторів виділення сечової кислоти, антагоністів альфа-2 адренорецептора, антагоністів адреналіну (спричиняють звуження судин) і т.ін.

Спосіб, що заявляється, простий і доступний легко відтворюється в лабораторних умовах.

Таблиця 1

	Кількість стадій реакції	Тривалість процесу	Сумарний вихід осн. продукту, %	Очищення осн. продукту	Застосування токсичних речовин
Спосіб, що заявляється	1	10-20 хвилин	60-76 чистих продуктів	Не потребується	Не застосовуються
Спосіб одержання сполук ф-ли II	4	~34-35 годин	~36-40 (сумарний вихід перерахований)	перекристалізація із бутанолу	фенілізоціанат, гідразин гідрат, нітрит натрію, льодяна оцтова кислота
Спосіб одержання сполук ф-ли III	3	~10-12 годин	~25-30 (сумарний вихід перерахований)	перекристалізація із оцтової кислоти	гідразин гідрат, нітрит натрію, льодяна оцтова кислота

Таблиця 2

№ п/п	Сполуки, одержані за способом, що заявляється			Т. пл., °C	Вихід, %	ЯМР ^1H хімічний зсув, δ (м. ч.)
	R	R ₁	R ₂			
1	2	3	4	5	6	7
1.	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	H	289-290	75	5,89 (1H, c, 7-H), 6,57 (1H, c, 6-H), 6,7-8,8 (14H, м, ArH), 10,94 (1H, y. c, NH).
2.	2-CH ₃ O- C ₆ H ₄ -	4-CH ₃ O- C ₆ H ₄ -	H	265-266	72	3,64 (3H, c, CH ₃ O), 3,73 (3H, c, CH ₃ O), 5,33 (1H, c, 7-H), 6,23 (1H, c, 6-H), 6,4-7,8 (12H, м, ArH), 10,88 (1H, c, NH).
3.	4-CH ₃ O- C ₆ H ₄ -	2,3-(CH ₃ O) ₂ - C ₆ H ₃ -	H	260-261	69	3,64 (3H, c, CH ₃ O), 3,73 (3H, c, CH ₃ O), 3,76 (3H, c, CH ₃ O), 5,37 (1H, c, 7-H), 6,25 (1H, c, 6-H), 6,5-7,7 (ПН, м, ArH), 10,72 (1H, c, NH).
4.	4-CH ₃ O- C ₆ H ₄ -	3-C ₅ H ₄ N- (3-піридил)	H	268-269	63	3,76 (3H, c, CH ₃ O), 5,50 (1H, c, 7-H), 6,17 (1H, c, 6-H), 6,5-8,6 (12H, м, ArH), 11,0 (1H, y. c, NH).
5.	4-CH ₃ O- C ₆ H ₄ -	2-C ₄ H ₃ S (2-тієніл)	H	257-258	60	3,79 (3H, c, CH ₃ O), 5,51 (1H, c, 7-H), 6,19 (1H, c, 6-H), 6,5-8,5 (11H, м, ArH), 10,96 (1H, y. c, NH).
6.	3,4,5- (CH ₃ O) ₃ - C ₆ H ₂ -	3-CH ₃ - C ₆ H ₄ -	H	253-254	76	2,23 (3H, c, CH ₃), 3,53 (3H, c, CH ₃ O), 3,67 (6H, c, 2*CH ₃ O), 5,40 (1H, c, 7-H), 5,98 (1H, c, 6-H), 6,4-7,8 (10H, м, ArH), 10,91 (1H, c, NH).
7.	2-F- C ₆ H ₄ -	4-C ₅ H ₄ N- (4-піридил)	Cl	276-277	66	5,55 (1H, c, 7-H), 6,36 (1H, c, 6-H), 6,8-8,6 (11H, м, ArH), 10,94 (1H, y. c, NH).
8.	3- C ₅ H ₄ N- (3-піридил)	4-CH ₃ O- C ₆ H ₄ -	H	275-276	70	3,72 (3H, c, CH ₃ O), 5,37 (1H, c, 7-H), 6,20 (1H, c, 6-H), 6,5-8,6 (12H, м, ArH), 11,05 (1H, y. c, NH).
9.	3- C ₅ H ₄ N- (3-піридил)	4-CH ₃ - C ₆ H ₄ -	H	270-271	74	2,26 (3H, c, CH ₃), 5,38 (1H, c, 7-H), 6,22 (1H, c, 6-H), 6,6-8,6 (12H, м, ArH), 11,05 (1H, y. c, NH).
10.	3- C ₅ H ₄ N- (3-піридил)	4-F- C ₆ H ₄ -	H	242-243	75	5,48 (1H, c, 7-H), 6,33 (1H, c, 6-H), 6,7-8,6 (12H, м, ArH), 11,05 (1H, y. c, NH).
11.	3- C ₅ H ₄ N- (3-піридил)	3- C ₅ H ₄ N- (3-піридил)	Cl	265-266	70	5,59 (1H, c, 7-H), 6,38 (1H, c, 6-H), 6,8-8,7 (11H, м, ArH), 11,12 (1H, y. c, NH).
12.	3- C ₅ H ₄ N- (3-піридил)	2-C ₄ H ₃ S (2-тієніл)	Cl	261-262	60	5,73 (1H, c, 7-H), 6,44 (1H, c, 6-H), 6,9-8,7 (10H, м, ArH), 11,15 (1H, y. c, NH).