



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(09) SU (11) 1227110 A

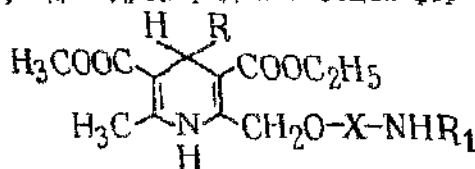
(51) 4 C 07 D 211/90//A 61 K 31/44

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

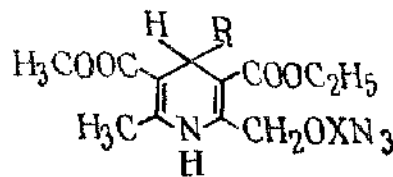
К ПАТЕНТУ

- (21) 3675004/23-04
(62) 3571949/23-04
(22) 14.12.83
(23) 04.03.83
(31) 8207180
(32) 11.03.82
(33) GB
(46) 23.04.86. Бюл. № 15
(71) Пфайзер Корпорейшн (РА)
(72) Симон Фразер Кемпбелл, Питер
Эдвард Кросс и Джон Кендрик Стаббз
(GB)
(53) 547.822.07(088.8)
(56) Merck Index, изд. 9, 1976,
с. 9608.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ ИЛИ ИХ ФАРМА-
ЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ.
(57) 1. Способ получения производ-
ных 1,4-дигидропиридинов общей фор-
мулы



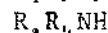
где X - $-(\text{CH}_2)_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$;
R - незамещенный фенил или фе-
нил, одно- или двузамещенный атом
галогена или трифторметильной груп-
пой, или смесью этих групп;
R₁ - атом водорода или группа
 $-\text{CH}_2\text{COR}_2$;
где R₂ - окси-, C₁-C₄-алкокси или
NR₃R₄.

где R₃ и R₄ каждый независимо один
от другого атом водорода или C₁-C₄-
-алкил
или их фармацевтически приемлемых
солей с кислотами, отличаю-
щийся тем, что азид общей форму-
лы



где R и X имеют указанные значения,
восстанавливают и при необходимости
образовавшееся соединение подвергают
взаимодействию с соединением общей
формулы (III)

$\text{NaICH}_2\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкил})$,
где NaI - атом хлора или брома,
и полученное соединение общей формулы
(I), где R₁-CH₂COO(C₁-C₄-алкил), вы-
деляют или подвергают взаимодействию
с амином общей формулы IV



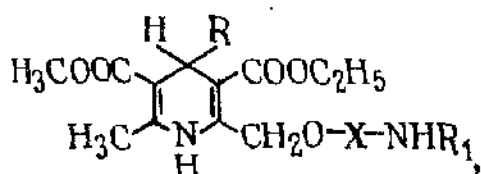
или гидролизуют с последующим выделе-
нием целевого продукта в свободном
виде или в виде соли с фармацевти-
чески приемлемой кислотой.

2. Способ по п. 1, отличаю-
щийся тем, что восста-
новление ведут водородом в присутст-
вии палладиевого катализатора или
цинком в соляной кислоте.



(09) SU (11) 1227110 A

Изобретение относится к способу получения 1,4-дигидропиридинов общей формулы



где X - $-(CH_2)_2-$ или $-CH_2CHCH_3$;

R - незамещенный фенил или фенил одно- или двузамещенный атомом галогена или трифторметильной группой, или смесью этих групп;

R₁ - атом водорода или группа $-CH_2COR^2$, где R² - окси, C₁-C₄-алк-окси или NR₃R₄, где R₃ и R₄ каждый независимо один от другого атом водорода или C₁-C₄-алкил, или их фармацевтически приемлемых аддитивных солей.

Цель изобретения - разработка на основе известных методов способа получения новых соединений, которые могут быть использованы в качестве антагонистов кальция.

Пример 1. 2-(2-Азидоэтокс)метил-4-(2-хлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридин.

Раствор 2-азидоэтанола (160 г) в тетрагидрофуране (300 мл) добавляют в течение 40 мин к суспензии гидрида натрия (114 г, 80%-ная дисперсия в масле) в тетрагидрофуране (500 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч, затем охлаждают в ледяной воде и обрабатывают по каплям раствором этил-4-хлорацетата (276 г) в тетрагидрофуране (250 мл) в течение 2 ч. Смесь перемешивают при комнатной температуре 16 ч, разбавляют этанолом (150 мл) и pH доводят до 6-7 4М хлористоводородной кислотой. Для растворения имеющегося в наличии твердого вещества добавляют достаточное количество воды и слои разделяют. Органический слой выпаривают, остаток разбавляют водой (600 мл) и выпаривают. Остаток распределяют между этилацетатом и водой, причем водный слой экстрагируют дважды этилацетатом. Объединенные этилацетатные экстракты высушивают над сульфатом магния и выпаривают, что дает этил-4-(2-азидоэтокс)ацетоацетат в виде коричневого масла, степень чистоты 73%.

Смесь этого неочищенного продукта с ацетатом аммония (92,3 г) в этаноле (600 мл) нагревают с обратным холодильником 1 ч, дают остыть до комнатной температуры и обрабатывают метил-2-(2-хлорбензилиден)-ацетоацетатом (286,6 г). Смесь нагревают с обратным холодильником 5,5 ч, затем выпаривают. Остаток перемешивают с метанолом (1,5 л) 16 ч. Полученное твердое вещество собирают, промывают дважды метанолом, высушивают и перекристаллизовывают из метанола. В результате получают целевое соединение (78 г), т.пл. 145-146°C.

Найдено, %: C 55,39; H 5,37;

N 13,01

C₂₀H₂₃ClFN₄O₅

Вычислено, %: C 55,23; H 5,33;

N 12,88.

Аналогично получают азиды 2-4, приведенные в табл. 1.

Пример 2. Получение 2-(2-азидоэтокс)метил-4-(2-хлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридина.

Этил 4-(2-азидоэтокс)ацетоацетат (46,4 г), полученный из 2-азидоэтанола подобно указаниям, описанным в примере 1, подвергают реакции с метил-3-аминокротоном (24,8 г) и 2-хлорбензальдегидом (30,3 г) в метаноле (150 мл) при действии обратного холодильника 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученное твердое вещество собирают, промывают дважды метанолом и высушивают. В результате получают целевое соединение (28 г). Продукт может кристаллизоваться из метанола, ацетона и этилацетата. Применяют его непосредственно.

Пример 3. Получение этил-4-(2-азидоэтокс)ацетоацетата.

Смесь 2-бромпропан-1-ола (19,75 г) и азидата натрия (10,0 г) нагревают на паровой бане 4 дня, дают остыть до комнатной температуры, затем четырекратно промывают простым эфиром. Объединенные эфирные промывные жидкости фильтруют и выпаривают, что дает 2-азидопропан-1-ол (12,3) в виде светло-коричневого масла, имеющего 98%-ную степень чистоты по данным ТСХ.

Раствор 2-азидопропан-1-ола (10,1 г) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляют в течение 2 мин и пере-

мешиваемой, охлаждаемой льдом суспензии гидрида натрия (6,6 г; 80%-ная дисперсия в масле) в тетрагидрофуране (50 мл). Смесь перемешивают 15 мин при охлаждении льдом, затем обрабатывают в течение 20 мин раствором этил-4-хлорацетоацетата (16,4 г) в тетрагидрофуране (150 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре 16 ч и выпаривают. Остаток разбавляют водой, промывают дважды простым эфиром, подкисляют 2М хлористоводородной кислотой и экстрагируют трехкратно, переводя целевой продукт в эфир. Объединенные эфирные экстракты высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Получают 20 г неочищенного 4-(2-азидопроп-1-окси)ацетоацетата.

Пример 4. Получение малеата-2-[(2-аминоэтокси)метил]-2-(2-хлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридина.

2-Азидоэтанол (3 г) превращают в этил 4-(2-азидоэтокси)ацетоацетат соответственно способу, описанному в примере 3, с применением этил 4-хлорацетата, и неочищенный сложный кетозфир (не охарактеризован) применяют для реакции по Ганчу, используя способ по примеру 1, т.е. подвергая сложный эфир реакции с метил 3-аминокротонатом и 2-хлорбензолдегидом. Неочищенный продукт по Ганчу (не охарактеризован) растворяют в метаноле (250 мл) и 3 н. хлористоводородной кислоте (200 мл), и перемешивают на водяной бане при комнатной температуре, причем добавляют порциями цинковую пыль (15 г) в течение 10 мин. После дополнительного 14 мин перемешивания раствор декантируют от избытка цинка, метанол выпаривают и водный кислотный остаток промывают толуолом (100 мл) и подщелоченным концентрированным аммиаком, затем экстрагируют метиленхлоридом (2×100 мл). Экстракты высушивают (Na_2CO_3), фильтруют и выпаривают до суха. Остаток в толуоле хроматографируют на колонке среднего давления, заполненной двуокисью кремния для тонкослойной хроматографии) 7 г. Для отмывки сорбента используют сначала толуол, постепенно заменяемый метиленхлоридом, затем метиленхлоридом с 3% метанола.

Соответствующие фракции объединяют и превращают в соль малеиновой кислоты в среде этилацетата. Перекристаллизация из ацетона и этилацетата (1:1) дает целевое соединение (соль малеиновой кислоты, 190 мг 1%-ный выход из 2-азидоэтанола в виде твердого белого вещества, т.пл. 169°C).

Найдено, %: С 54,8; Н 5,55; N 5,3.

Вычислено, %: С 54,9; Н 5,6; N 5,3.

Пример 5. Получение 2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридинмалеата.

Суспензию 2-(2-азидоэтокси)метил-4-(2-хлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридина (103 г) в этаноле (2,5 л) перемешивают 16 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода в присутствии 5% палладия на углекислом кальции (40 г). Реакционную смесь фильтруют и выпаривают, остаток обрабатывают раствором малеиновой кислоты (22 г) в этаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч, после чего полученное твердое вещество собирают, промывают этанолом и высушивают, что дает целевое соединение (100 г), т.пл. $169-170,5^\circ\text{C}$.

Найдено, %: С 54,82; Н 5,62; N 5,46.

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

Вычислено, %: С 54,91; Н 5,57; N 5,34.

Примеры 6-8. Соединения, приведенные в табл. 2, приготовлены аналогично примеру 5 из соответствующего азиды в атмосфере водорода в присутствии палладия.

Пример 9. Метил N-[2-[(4-(2,3-дихлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридин-2-ил)метокси]этил]аминоацетат.

Раствор метилбромацетата (1,53 г) в ацетонитриле (20 мл) добавляют каплями в течение 30 мин к перемешиваемой, нагреваемой при действии обратного холодильника смеси 2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2,3-дихлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридина (5,01 г) и карбоната калия (2,76 г) в ацетонитриле (60 мл). Затем смесь нагре-

вают с обратным холодильником 3 ч, фильтруют и выпаривают. Остаток распределяют между этилацетатом и водой. Органический слой промывают водой, высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния (40 г). Для отмывки с адсорбента применяют дихлорметан с 0-3% метанола. Надлежащие фракции объединяют и выпаривают, что дает целевое соединение (2,10 г), т.пл. 96-98°C.

Найдено, %: C 53,25; H 5,49;
N 5,48

$C_{22}H_{28}ClN_2O_7$

Вычислено, %: C 53,60; H 5,48;
N 5,44

Примеры 10 и 11. Соединения, приведенные в табл. 3, получают по способу, описанному в примере 9, с применением соответствующих исходных материалов.

Пример 12. 2-(2-{[4-(2-Хлор-фенил)-3-этоксикарбонил-5-метокси-карбонил-6-метил-1,4-дигидропирид-2-ил]метокси}этиламино)ацетат.

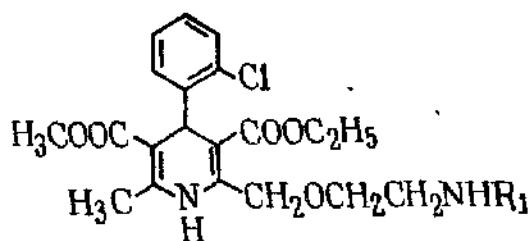
Этил N-(2-{[4-(2-хлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропирид-2-ил]метокси}этиламино)ацетат (2,50 г) в смеси с этанолом (40 мл) и 0,880 водным раствором аммиака (30 мл) перемешивают при комнатной температуре 4 дня, затем выпаривают. Остаток распределяют между этилацетатом и водой, органический слой промывают водой, высушивают над сульфатом магния и выпаривают. Остаток хроматографируют над двуокисью кремния (для тонкослойной хроматографии, (30 г) и отмывают с адсорбента дихлорметаном в смеси с 0-5% метанола. Надлежащие фракции объединяют и выпаривают. Остаток растворяют с этилацетатом, полученное твердое вещество собирают, промывают этилацетатом и высушивают, что дает целевое соединение (1,23 г), т.пл. 126-129°C.

Найдено, %: C 56,78; H 6,06;
N 8,68

$C_{22}H_{28}ClN_2O_6$

Вычислено, %: C 56,71; H 6,06;
N 9,02.

Пример 13. Согласно способу, описанному в примере 12, с применением одних и тех же дигидропиридина и метиламина получают соединение общей формулы



где R₁ - -CH₂CONHCH₃, с т.пл. = 123-124°C.

Найдено, %: C 57,80; H 6,55;
N 8,73.

Вычислено, %: C 57,56; H 6,30;
N 8,76.

Пример 14. N-(2-{[4-(2-хлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метокси-карбонил-6-метил-1,4-дигидропирид-2-ил]метокси}этил)аминоуксусная кислота.

Раствор метил-N-{2-[4-(2-дихлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропирид-2-ил]метокси}этил)аминоацетата (2,40 г) в диоксане (80 мл) обрабатывают 1 М водным раствором гидрата окиси натрия (10 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч, затем выпаривают. Остаток очищают ионообменной хроматографией (Био-Рад, 200-400 меш, катионная форма, 40 г), отмывая с адсорбента сначала диоксаном, затем 2%-ным раствором пиридина в воде. Надлежащие фракции объединяют и выпаривают, что дает целевое соединение в форме полугидрата (0,56 г), т.пл. 140-150°C (с разложением).

Найдено, %: C 55,52; H 5,95;
N 5,92.

$C_{22}H_{28}ClN_2O_7 \cdot 1/2 H_2O$

Вычислено, %: C 55,52; H 5,93;
N 5,89.

Пример 15. Получение 2-(2-аминопроп-1-оксиметил)-4-(2-хлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метокси-карбонил-6-метил-1,4-дигидропиридин гемифумарата гемигидрата.

Смесь этил 4-(2-азидопр-1-окси)ацетата (13,05 г) 2-хлорбензальдегида (8,3 г) и метил 3-аминокротоната (6,8 г) в метаноле (80 мл) нагревают с обратным холодильником 19 ч, сокращают объем наполовину и охлаждают всю ночь при минус 20°C. Полученный осадок собирают, промывают небольшим количеством холодного метанола и высушивают, что дает 2-(2-азидопр-1-оксиметил)-3-эток-

сикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридин (4,0 г) в виде светло-желтого твердого вещества, т.пл. 115°C, охарактеризованного спектроскопически.

Суспензию указанного продукта (4,0 г) в метаноле (100 мл) перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в присутствии палладия на карбонате кальция (1,0 г) 18 ч. Затем смесь фильтруют через материал Солкафлок и выпаривают. Остаток растворяют в метаноле (20 мл), обрабатывают теплым раствором фумаровой кислоты (1,00 г) в метаноле (10 мл) и хранят всю ночь при 0°. Полученное твердое вещество собирают, перекристаллизовывают из этанола и высушивают, что дает целевой гемифумарат гемигидрат (2,4 г), т.пл. 180-183°C.

Найдено, %: С 56,46; Н 63; N 5,68.

$C_{11}H_{17}ClN_2O_5 \cdot 1/20H_2O \cdot 1/2H_2O$

Вычислено, %: С 56,38; Н 6,17; N 5,72.

Используя предлагаемый процесс, также получены следующие соединения:

N-{2-[4-(2-хлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридин-2-ил]-метокси}этиламин, т.пл. 169°C;

метил-N-(2-[4-(2,3-дихлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридин-2-ил]-метокси}этил)аминоацетат, т.пл. 96-98°C;

этил-N-(2-[4-(2-хлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридин-2-ил] метокси)-этил)аминоацетат, т.пл. 78-80°C;

метил-N-(2-[4-(2-хлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридин-2-ил] метокси}этил)аминоацетат.

ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,72 (1H широкий S);

6,96-7,51 (4H, m);

5,543 (1H, S);

4,78 (2H, S); 4,10

(2H, q); 3,78 (3H, S);

3,63 (3H, S); 3,3-

3,7 (6H, m); 2,38

(3H, S); 1,20 (3H, t).

2-{2-[4-(2-хлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридин-2-ил] метоксиэтил-амино}ацетамин, т.пл. 126-128°C;

N-метил-N'-(2-{[4-(2-хлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридин-2-ил] метокси}этиламиноацетат, т.пл. 124-124°C;

N-(2-{[4-(2-хлорфенил)-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридин-2-ил] метокси}этил-аминоуксусная кислота полугидрат, т.пл. 140-150°C;

2-{(2-аминоэтокси)метил]-4-[2-хлор-3-трифторметилфенил]-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-6-метил-1,4-дигидропиридин, т.пл. 122°C.

Способность соединений ингибировать перемещение кальция в клетку показано за счет его эффективного действия при понижении ответной реакции изолированной ткани сердечной мышцы на возрастание концентрации ионов кальция при опытах, проводимых *in vitro*. Испытание проводят со спиральными полосками, вырезанными из аорты крысы, посредством закрепления одного конца полоски наглухо, а другого конца полоски на передатчике силового воздействия. Ткань погружают в ванну с физиологическим солевым раствором, содержащим ионы калия при концентрации 0,0045 М при отсутствии кальция. Хлорид кальция добавляют в ванну пипеткой с таким расчетом, чтобы получить 0,002 М окончательную концентрацию ионов кальция. Отмечают изменение напряжения, вызываемое полученным в итоге сокращением ткани. Затем ванне дают стечь, заменяют ее свежим раствором соли и через 45 мин испытание повторяют в присутствии конкретного испытуемого соединения в солевом растворе. Регистрируют концентрацию соединения, требуемую для снижения ответной реакции на 50%.

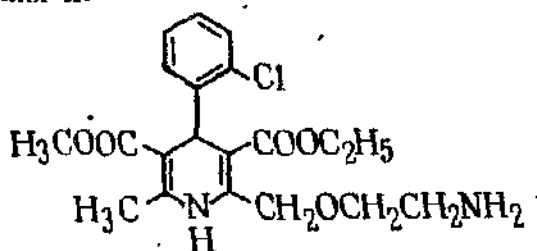
Активность соединения, характеризуемая снижением повышенного кровяного давления, оценивают также после введения через рот путем снижения давления у крыс с присущей им гипертонией или у собак с гипертонией, вызванной за счет воздействия на почки.

Для приема через рот взрослым пациентам (средний вес 70 кг) для лечения или профилактики заболеваний сердечной мышцы и гипертонии ежедневные суточные дозировки соединений должны быть 2-50 мг. Таким образом, для типичного взрослого пациента отдельные таблетки или капсулы долж-

ны содержать 1-10 мг активного соединения в среде подходящего и пригодного в фармацевтическом отношении индифферентного материала или носителя. Дозировки для внутривенного введения должны быть, в зависимости от потребности, 1-10 мг для единичной дозы.

В табл. 4 приведены молярные концентрации соединений, требуемые для снижения ответной реакции на 50% при испытании, приведенном в описании (IC_{50} -значения; $IM=1$ г·моль/л). Чем меньше концентрация соединения, тем более активным оно является, т.е. наиболее активными соединениями служат продукты по примерам 1 и 2.

Показатели выведения $t_{1/2}$ получены для нифедипина, верапамила и соединения А:



Использована следующая методика.

Изучаемое соединение смешивают с индифферентной основой (лактоза, кукурузный крахмал, лаурилсульфат натрия) и используют для заполнения желатиновых капсул. Капсулы вводят орально находящимся в сознании собакам (1 капсула на живот), берут пробы крови по 5 мл ежедневно в течение

первых 6 ч, а затем по состоянию на 8 ч, 18 ч и 24 ч после введения дозы. Пробы крови переносят в литий-гепариновые пробирки, центрифугируют с получением прозрачной плазмы, а затем хранят в замороженном состоянии при $-20^{\circ}C$ до проведения анализа.

Концентрацию препарата в плазме крови измеряют с применением газохроматографического метода с детектированием методом захвата электронов, который позволяет количественно определять с точностью до 10 нг сухого вещества на миллилитр плазмы. Концентрации препарата определяют измерением флуоресценции на пластинках тонкослойной хроматографии с использованием прибора Vitaton TLD Densitometr с VVB и интерференционным фильтром 434 нм. Концентрации определяют по калибровочным кривым, используя три стандарта, для каждой пластинки ТСХ. После определения концентрации препарата в каждой пробе крови рассчитывают полупериод выведения $t_{1/2}$.

Получают следующие показатели выведения $t_{1/2}$, ч:

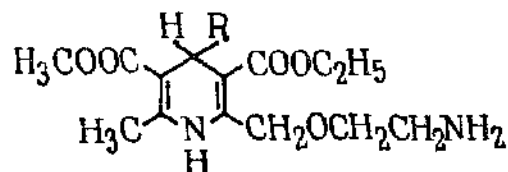
Нифедипин	1,2
Верапамил	0,8
Соединение А	30

Соединение А растворимо в деионизованной воде в количестве 3,5 мг/мл и стабильно при продолжительном экспонировании (1-2 недели) солнечным светом.

Таблица 1

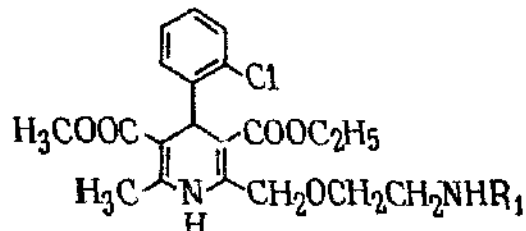
Азид	R	Т.пл., °C	Найдено (вычислено), %		
			C	H	N
2		141	50,88 (51,18)	4,78 (4,73)	11,73 (11,94)
3		124	59,64 (59,99)	6,11 (6,04)	13,98 (13,99)
		129-130	ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,14 (5H, m); 3,28 (1H, s); 4,80 (2H, s); 4,04 (2H, q); 3,65 (4H, m); 3,62 (3H, s); 2,35 (3H, s); 1,20 (3H, t).		

Т а б л и ц а 2



При- мер	R	Охарак- теризо- ванная форма	Т.пл., °C	Найдено (вычислено), %		
				C	H	N
6		1/2 фумарат	171-	51,7	5,3	5,5
		1/2 гидрат	183	(51,8)	(5,3)	(5,5)
7		Фумарат	158-	57,6	6,2	5,8
		1/2 гидрат	168	(57,7)	(6,3)	(5,6)
8		Фумарат	152	59,65	6,02	5,93
				(56,68)	(5,75)	(5,5)

Т а б л и ц а 3



При- мер	R ₁	Т.пл. °C	Найдено (вычислено), % и ЯМР-спектр		
			C	H	N
10	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	78-80	58,26	6,30	5,65
			(58,24)	(6,31)	(5,66)
11.	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	Масло	ЯМР (CDCl ₃) δ:		
			7,72 (1H, широкий S);		
			6,96-7,51 (4H, m);		
			5,43 (1H, S); 4,78		
			(2H, S); 4,10 (2H, q);		
			3,78 (3H, S); 3,63		
			(3H, S); 3,3-3,7 (6H,		
			m); 2,38 (3H, S);		
			1,20 (3H, t).		

Т а б л и ц а 4

Продолжение табл. 4.

Соединение по примеру	IC ₅₀ значения, М		1	2
			7	1,6 · 10 ⁻⁷
4	3,2 · 10 ⁻⁹	5	8	1,8 · 10 ⁻⁸
5	3,2 · 10 ⁻⁹		12	4 · 10 ⁻⁸
6	6,3 · 10 ⁻⁹	10	13	2,2 · 10 ⁻⁸

Составитель Б. Горин

Редактор Н. Бобкова

Техред И. Попович

Корректор М. Максимович

Заказ 2150/61

Тираж 379

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