



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 119 480** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 209/02, 235/08, 235/10, 471/04**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 94004975/04, 14.02.1994
(30) Приоритет: 15.02.1993 DE P 43 04 455.7
(46) Дата публикации: 27.09.1998

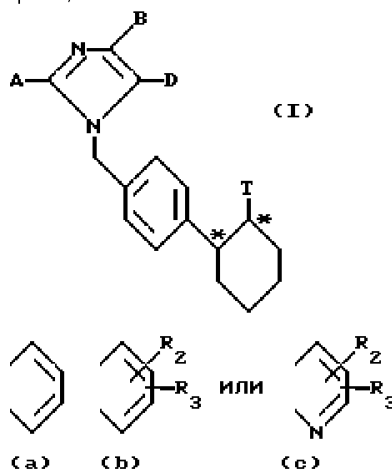
(71) Заявитель:
Байер АГ (DE)
(72) Изобретатель: Ульрих Мюллер (DE),
Юрген Дрессель (DE), Петер Фай
(DE), Рудольф Ханко (DE), Вальтер Хюбш
(DE), Томас Крэмер (DE), Маттиас
Мюллер-Глимманн (DE), Мартин Бойк
(DE), Станислав Кацда (DE), Штефан
Вольфейль (DE), Андреас Кнорр
(DE), Йоганнес-Петер Сташ (DE), Зигфрид
Цайсс (DE)
(73) Патентообладатель:
Байер АГ (DE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ЗАМЕЩЕННОЙ ГЕТЕРОЦИКЛОМ ФЕНИЛ-ЦИКЛОГЕКСАН-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ, СМЕСЬ ИХ ИЗОМЕРОВ ИЛИ ОТДЕЛЬНЫЕ ИЗОМЕРЫ И ИХ СОЛИ

(57) Реферат:

Объектом изобретения являются производные замещенной гетероциклом фенил-циклогексан-карбоновой кислоты общей формулы (I), в которой А - незамещенный фенил, неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1 - 8 атомами углерода, или циклоалкил с 3 - 8 атомами углерода; В и Д - вместе образуют радикал формулы а, b или с, где R₂ и R₃ означает неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1 - 8 атомами углерода, или галоген, при этом R₂ и R₃ одинаковы или различны; Т - тетразолил, незамещенный или замещенный трифторметилом, или радикал формул -CO₂R⁴, -CO-NR⁵SO₂R⁶ или -CONR⁷-CHR⁸R⁹, где R⁴ - водород, неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1 - 8 атомами углерода; R⁵ и R⁷ одинаковы и означают водород; R⁶ - фенил, замещенный неразветвленным алкилом с 1 - 6 атомами углерода; R⁸ - фенил, незамещенный или однократно замещенный галогеном; R⁹ - группа формул

-CH₂-OH, -CO-NH₂ или пиридил; смеси их изомеров или отдельные изомеры и их соли, которые обладают биологической активностью, в частности антагонистическим действием в отношении ангиотензина II. 1 з.п. ф-лы, 7 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 119 480** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl. ⁶ **C 07 D 209/02, 235/08,
235/10, 471/04**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 94004975/04, 14.02.1994

(30) Priority: 15.02.1993 DE P 43 04 455.7

(46) Date of publication: 27.09.1998

(71) Applicant:
Bayer AG (DE)

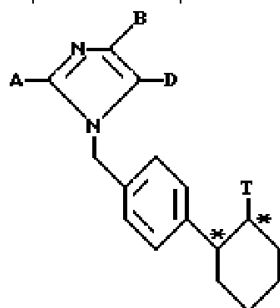
(72) Inventor: Ul'rikh Mjuller (DE),
Jürgen Dressel' (DE), Peter Faj (DE), Rudolf'
Khanko (DE), Val'ter Khjubsh (DE), Tomas
Krehmer (DE), Mattias Mjuller-Glimann
(DE), Martin Bojk (DE), Stanislav Katsda
(DE), Shtefan Vol'fejl' (DE), Andreas Knorr
(DE), Johannes-Peter Stash (DE), Zigfrid
Tsajss (DE)

(73) Proprietor:
Bayer AG (DE)

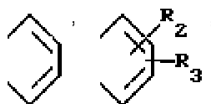
(54) DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-SUBSTITUTED PHENYLCYCLOHEXANECARBOXYLIC ACID, MIXTURE OR THEIR ISOMERS OR INDIVIDUAL ISOMERS AND THEIR SALTS

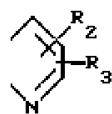
(57) Abstract:

FIELD: organic synthesis. SUBSTANCE:
invention provides compounds having general
formula (1) where A



is unsubstituted phenyl, unbranched and
branched C₁-C₈-alkyl or C₃-C₈-cycloalkyl; B
and D form together groups



or  wherein R₂ and R₃, the same or

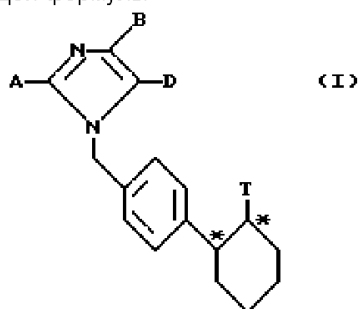
different, are unbranched or branched
C₁-C₈-alkyl or halogen; T is tetrazolyl,
unsubstituted or substituted
trifluoromethyl, or radicals with general
formulas -CO₂R⁴, -CO-NR⁵SO₂R⁶ and
-CONR⁷CHR⁸R⁹ wherein R⁴ is hydrogen,
unbranched or branched C₁-C₈-alkyl; R⁵ =
R⁷ are hydrogen, R⁶ phenyl substituted by
unbranched C₁-C₆-alkyl, R⁸ is phenyl
optionally monosubstituted by halogen, R⁹ is
hydroxymethyl, aminocarbonyl, or pyridyl.
Provided are also mixtures of isomers of
these compounds and their salts showing
biological activity, in particular,
antagonistic activity relative to
angiotensin II. EFFECT: : new efficient
drugs prepared. 2 cl, 7 tbl, 46 ex

Изобретение относится к новым химическим веществам, обладающим ценными фармакологическими свойствами, в частности к производным замещенной гетероциклом фенил-циклогексан-карбоновой кислоты.

Известны производные замещенной гетероциклом фенил-циклогексан-карбоновой кислоты, которые обладают биологической активностью, в частности проявляют антагонистическое в отношении ангиотензина II действие (см. заявку ЕР 0 407 102).

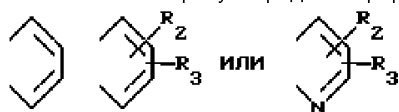
Задачей изобретения является расширение арсенала высокоактивных производных замещенной гетероциклом фенил-циклогексан-карбоновой кислоты, проявляющих, в частности, антагонистическое в отношении ангиотензина II действие.

Данная задача решается предлагаемыми производными замещенной гетероциклом фенилциклогексан-карбоновой кислоты общей формулы



где А - незамещенный фенил, неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1 - 8 атомами углерода, или циклоалкил с 3 - 8 атомами углерода,

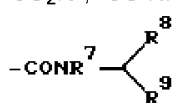
В и D вместе образуют радикал формулы



где R₂ и R₃ означают неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1 - 8 атомами углерода, или галоген, при этом R₂ и R₃ одинаковы или различны,

T - радикал формул

-CO₂R⁴, -CO-NR⁵SO₂R⁶ или



где R⁴ - водород, неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1 - 8 атомами углерода, тетразолил незамещенный или замещенный трифенилметилом,

R⁵ и R⁷ одинаковы и означают водород,

R⁶ - фенил, замещенный неразветвленным алкилом с 1 - 6 атомами углерода,

R⁸ - фенил, незамещенный или однократно замещенный галогеном,

R⁹ - группа формул -CH₂-OH, -CO-NH₂, или пиридил, или тетразолил, незамещенный или замещенный трифенилметилом,

смеси их изомеров или отдельные изомеры и их соли.

В рамках настоящего изобретения предпочитают физиологически переносимые соли. Физиологически переносимыми солями новых замещенных гетероциклом фенил-циклогексанкарбоновых кислот и их

производных являются их соли с минеральными кислотами, карбоновыми кислотами или сульфокислотами. Особенно предпочтительными являются, например, соли с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, метансульфокислотой, этансульфокислотой, толуолсульфокислотой, бензолсульфокислотой,

нафталиндисульфокислотой, уксусной кислотой, пропионовой кислотой, молочной кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, фумаровой кислотой, малеиновой кислотой или бензойной кислотой.

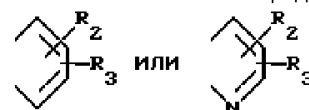
Физиологически переносимыми солями могут быть также соли с металлами или аммониевые соли тех предлагаемых соединений, которые содержат свободную карбоксильную группу. Особенно предпочтительными являются натриевые, калиевые, магниевые или кальциевые соли, а также аммониевые соли, которые образованы с аммиаком или органическими аминами, например этиламино, ди- или триэтиламино, дикаклогексиламино, диметиламиноэтанолом, аргинином, лизином или этилендиамином.

В рамках настоящего изобретения предлагаемые соединения могут иметься в разных стереоизомерных формах, при этом предлагаемые соединения имеются или в виде изображения и зеркального изображения (энантиомеры), или не в виде изображения и зеркального изображения (диастереомеры).

Изобретение относится как к энантиомерам, так и к диастереомерам, а также к их соответствующим смесям. Как рацемические формы, так и диастереомеры можно разделять известными приемами на чистые стереоизомерные формы (см. E.L.Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, изд. McGraw Hill, 1962). Предпочтительными являются соединения общей формулы (I), где А - незамещенный фенил, неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1 - 4 атомами углерода, или циклопропил;

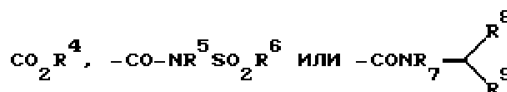
Е - атом азота;

В и D вместе означают радикал формул



где R₂ и R₃ означают метил, фтор, хлор или бром, при этом R₂ и R₃ одинаковы или различны;

T - радикал формул



где R⁴ - водород или неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1 - 4 атомами углерода;

R⁵ и R⁷ одинаковы и означают водород;

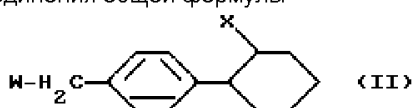
R⁶ - п-толил;

R⁸ - фенил, незамещенный или замещенный фтором или хлором;

R⁹ имеет указанное в п.1 значение, или тетразол, незамещенный или замещенный трифенилметилом, смеси их изомеров или отдельные изомеры и их соли.

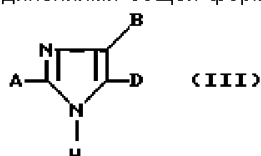
Новые соединения вышеуказанной общей формулы (I), в частности, проявляют понижающее кровяное давление и антиатеросклеротическое действия.

Новые соединения общей формулы (I) можно, например, получать за счет того, что соединения общей формулы



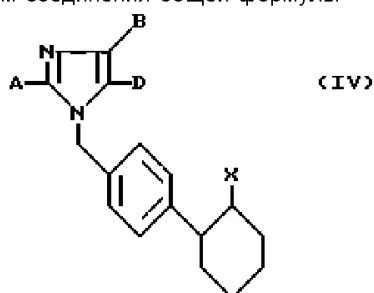
где W - типичная удаляемая группа, например хлор, бром, йод, тозилат или мезилат, предпочтительно бром;

X - алкоксикарбонил с 1 - 6 атомами углерода или трифенилметил-тетразолил-1-ил, подвергают взаимодействию с соединениями общей формулы



где A, B и D имеют вышеуказанные значения,

в среде инертных растворителей, в случае необходимости в присутствии основания и в атмосфере защитного газа, и получаемые при этом соединения общей формулы



где A, B, D и X имеют вышеуказанные значения, в случае необходимости после предварительного гидролиза и/или активации подвергают амидированию сульфонаминами или аминами общей формулы



где R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ имеют вышеуказанные значения, в среде инертных растворителей, в случае необходимости в присутствии основания и/или вспомогательного агента, например агента дегидратации и в случае свободных тетразолов имеющуюся в случае необходимости трифенилметильную группу снимают известными приемами кислотами, предпочтительно трифторуксусной кислотой или соляной кислотой в среде диоксана, и, в случае необходимости изомеры разделяют и в случае солей получаемое соединение подвергают взаимодействию с соответствующим основанием или кислотой.

Вышеупомянутый способ поясняется схемой, приведенной в конце описания.

В качестве растворителя при осуществлении вышеописанного способа можно использовать инертные органические растворители, не изменяющиеся в условиях реакций. К ним относятся простые эфиры,

например диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, диметилловый эфир гликоля, углеводороды, например бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан, нефтяные фракции, галогенированные углеводороды, например дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, дихлорэтилен, трихлорэтилен или хлорбензол, или эфир уксусной кислоты, триэтиламин, пиридин, диметилсульфоксид, диметилформамид, триамид

гексаметилфосфорной кислоты, ацетонитрил, ацетон или нитрометан. Кроме того, можно также использовать смеси указанных растворителей. Особенно предпочтительно использовать диметилформамид и тетрагидрофуран.

В качестве оснований для осуществления вышеописанного способа пригодны известные органические и неорганические основания. Предпочтительно используют гидроокиси щелочных металлов, например гидроокись натрия или калия, гидроокиси щелочноземельных металлов, например гидроокись бария, карбонаты щелочных металлов, например карбонат натрия или калия, или карбонаты щелочноземельных металлов, например карбонат кальция, или алколяты щелочных или щелочноземельных металлов, например метанолят или этанолят натрия или калия или трет.бутилат калия, или органические амины (триалкил(C₁ - C₆)амины), например триэтиламин, или гетероциклы, например 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, пиридин, диаминопиридин, метилпиперидин или морфолин. Можно использовать в качестве оснований щелочные металлы, например натрий, или их гидриды, например гидрид натрия. Предпочтительными являются гидрид натрия, карбонат калия, триэтиламин, пиридин и трет.бутилат калия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен или 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан.

Обычно основание используют в количестве от 0,05 моль до 10 моль, предпочтительно 1 - 2 моль, в пересчете на 1 моль соединения формулы (III).

Вышеописанный способ обычно проводят при температуре от -80°C до +100°C, предпочтительно от -30°C до +60°C, и при атмосферном давлении. Однако способ можно также осуществлять при повышенном или пониженном давлении (например, 0,5 - 5 бар).

В качестве оснований для осуществления гидролиза пригодны обычные неорганические основания. К ним предпочтительно принадлежат гидроокислы щелочных или щелочноземельных металлов, такие, как, например, гидроокись лития, натрия, калия или бария, или карбонаты щелочных металлов, такие, как, например, карбонаты натрия, калия или бикарбонат натрия, или алколяты щелочных металлов, например метанолят натрия, этанолят натрия, метанолят калия, этанолят калия или трет.бутанолят калия. Особенно предпочтительно используют гидроокись лития, натрия или гидроокись калия.

В качестве растворителей пригодны для осуществления гидролиза вода или обычно используемые для гидролиза органические растворители. К ним предпочтительно

принадлежат спирты, например метанол, этанол, пропанол, изопропанол, бутанол или простые эфиры, например тетрагидрофуран или диоксан, или диметилформамид, или диметилсульфоксид. Особенно предпочтительно используют спирты, например метанол, этанол, пропанол или изопропанол. Кроме того, можно также использовать смеси упомянутых растворителей.

Гидролиз можно также осуществлять водными кислотами, например водной трифторуксусной кислотой, водной уксусной кислотой, водной хлористоводородной кислотой, водной бромистоводородной кислотой, водной метансульфокислотой, водной серной кислотой или водной надхлорной кислотой, предпочтительно водной трифторуксусной кислотой.

Гидролиз обычно осуществляют при температуре от 0°C до +100°C, предпочтительно от +20°C до +80°C, и при атмосферном давлении. Однако его можно также осуществлять при пониженном или повышенном давлении (например, при давлении от 0,5 до 5 бар).

При осуществлении гидролиза основание обычно используют в количестве от 1 до 3 моль, предпочтительно от 1 до 1,5 моль, в пересчете на 1 моль сложного эфира. Особенно предпочтительно используют молярное количество реагентов.

При проведении реакции сначала получают карбоксилаты предлагаемых соединений в качестве промежуточных продуктов, которые можно выделять. Предлагаемые кислоты получают путем обработки карбоксилатов обычными неорганическими кислотами. К ним предпочтительно принадлежат кислоты, например хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота или трифторуксусная кислота. При этом при получении карбоновых кислот целесообразным оказалось подкисление щелочной реакционной смеси омыления на второй стадии без выделения карбоксилатов. Затем кислоты можно выделять известными приемами. В случае основных гетероциклов путем обработки растворов карбоксилатов вышеприведенными кислотами можно также получать соли гетероциклов с неорганическими кислотами.

Амидирование и сульфонамидирование соединений общей формулы (IV) обычно осуществляют в одном из вышеуказанных растворителей, предпочтительно в тетрагидрофуране или дихлорметане.

Амидирование может протекать, в случае необходимости, через активированную стадию галоидангидридов, которые можно получать из соответствующих кислот путем взаимодействия с тионилхлоридом, трихлоридом фосфора, пентахлоридом фосфора, трибромидом фосфора или оксалилхлоридом.

Амидирование и сульфонамидирование обычно проводят при температуре от -20 °C до +80°C, предпочтительно от -10°C до +30 °C, и атмосферном давлении.

Кроме вышеупомянутых оснований, в качестве основания предпочтительно пригодны триэтиламин и/или диметиламинопиридин,

1,5-диазабицикло[3.4.0]ундецен-5 и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан.

Основание используют в количестве от 0,5 моль до 10 моль, предпочтительно от 1 моль до 5 моль, в пересчете на 1 моль соединений общей формулы (IV) и (V).

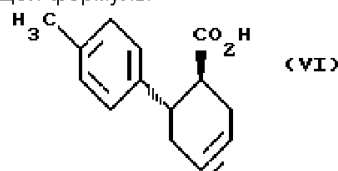
В качестве связывающего кислоту агента для амидирования можно использовать карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, например карбонат натрия, карбонат калия, гидроокислы щелочных или щелочноземельных металлов, например, гидроокись натрия или калия, или органические основания, например пиридин, триэтиламин, N-метилпиперидин, или бициклические амидины, например 1,5-диазабицикло[3.4.0] -нонен-5 или 1,5-диазабицикло[3.4.0] ундецен-5.

Предпочтительно используют карбонат калия.

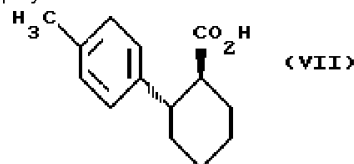
В качестве агента дегидратации пригодны карбодиимиды, например диизопропилкарбодиимид, дициклогексилкарбодиимид, N-оксисуццинимид, гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид, карбонильные соединения, например карбонилдимидазол, 1,2-оксазолиевые соединения, например 3-сульфонат 2-этил-5-фенил-1,2-оксазолия, ангидрид пропанфосфорной кислоты, изобутилхлороформат, гексилфторфосфат бензотриазолилокси-трис-(диметиламино)фосфония, амид сложного дифенилового эфира фосфоновой кислоты или хлорангидрид метансульфокислоты, в случае необходимости, в присутствии основания, как, например, триэтиламина, N-этилморфолина, N-метилпиперидина.

Связывающие кислоту агенты и агенты дегидратации обычно применяют в количестве 0,5 - 3 моль, предпочтительно 1 - 1,5 моль, на моль соответствующей карбоновой кислоты.

Большинство производных циклогексана общей формулы (II) являются новыми. Они могут быть получены тем, что соединения общей формулы



сначала гидрированием водородом в присутствии палладия на угле в одном из вышеприведенных растворителей, например метаноле, переводят в соединения общей формулы



и на второй стадии, если T = тетразолил, этерифицируют обычными способами, и если T = тетразолил, подвергают взаимодействию с хлорсульфонилоизоцианатом в дихлорметане, в получаемое при этом цианосоединение вводят тетразолильную группу путем взаимодействия со смесью азиды натрия и хлорида триэтиламмония в атмосфере азота в присутствии одного из

вышеприведенных оснований, предпочтительно N,N-диметилформамида, путем дальнейшего взаимодействия с трифенилметилхлоридом в присутствии одного из вышеприведенных растворителей или оснований, предпочтительно дихлорметана и триэтиламина, вводят трифенилметильную группу и на последней стадии можно проводить бромирование у метиленовой группы, при необходимости в присутствии катализатора.

Восстановление двойной связи проводят при температуре от 0°C до +40°C, предпочтительно при +20°C и давлении 1 - 10 бар, предпочтительно 1 - 3 бар.

Этерификацию проводят в одном из вышеприведенных растворителей, предпочтительно толуоле и тетрагидрофуране, после описанной выше предварительной активации соответствующей карбоновой кислоты, предпочтительно через хлорангидрид, и последующего взаимодействия с соответствующим алкоholesом при температуре 0°C - +60°C, предпочтительно при 10°C - 35°C, и атмосферном давлении.

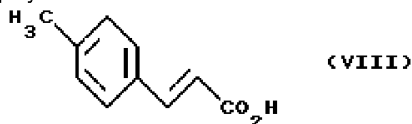
Превращение до цианосоединений и тетразолильных соединений проводят обычно при температуре кипения применяемого растворителя и атмосферном давлении.

Введение трифенилметильной группы в тетразолильное кольцо происходит обычно при 0°C.

Бромирование проводят предпочтительно N-бромсукцинимидом в среде одного из вышеприведенных растворителей, предпочтительно четыреххлористого углерода, при температуре 40°C - 100°C, предпочтительно 60°C - 90°C, и атмосферном давлении.

В качестве катализатора для бромирования пригодны, например, азобисизобутиронитрил, перекись дибензоила, предпочтительно азобисизобутиронитрил, причем катализатор используют в количестве 0,01 моль - 0,1 моль, предпочтительно 0,01 моль - 0,05 моль, в пересчете на 1 моль соединения общей формулы (VII).

Соединения общей формулы (VI) также являются новыми и могут быть получены, например, тем, что соединения общей формулы



подвергают взаимодействию с 1,3-бутадиеном в одном из вышеуказанных растворителей, предпочтительно толуоле, в присутствии гидрохинона при температуре 180°C - 230°C, предпочтительно при 200°C, и давлении примерно 20 бар.

Соединения общих формул (III), (V) и (VIII) известны или могут быть получены известными способами.

Соединения общих формул (IV) и (VII) являются новыми и могут быть получены, например, одним из вышеописанных способов.

Соединения общей формулы (I) согласно изобретению обладают неожиданным ценным фармакологическим спектром действия.

Предлагаемые соединения имеют специфическое антагонистическое действие в отношении ангиотензина II, так как они тормозят связь ангиотензина II с рецепторами. Они подавляют

сосудосуживающие и стимулирующие секрецию альдостерона эффекты ангиотензина II. Кроме того, они ингибируют пролиферацию гладких мышечных клеток. Поэтому их можно использовать в

лекарствах для лечения повышенного артериального давления и артериосклероза. Кроме того, их можно использовать для

лечения коронарных заболеваний сердца, недостаточности сердца, нарушения мозговой деятельности, ишемии мозговых заболеваний, нарушения периферического кровообращения, нарушения функций почки и надпочечника, бронхоспазмические и васкулярно вызванных заболеваний дыхательных путей, ретенции натрия и отеков. Исследование задержки индуцированного агонистами сокращения

Самок и самцов кроликов умерщвляли ударом в затылок и обескровливали, в некоторых случаях наркотизировали нембуталом (около 60 - 80 мг/кг внутривенно) и умерщвляли путем открытия грудной клетки. Грудную аорту вынимали, прилегающую к ней соединительную ткань удаляли, аорту подразделяли на кольцевые участки шириной 1,5 мм, каждый из которых при начальной нагрузке около 3,5 г подавали в 10 мл ванны, содержащей имеющий температуру 37°C азирированный карбогенем питательный раствор Кребса/Хензелята следующего состава: 119 ммоль/л хлористого натрия; 2,5 ммоль/л дигидрата хлористого кальция; 1,2 ммоль/л дигидрогенфосфата калия; 10 ммоль/л глюкозы; 4,8 ммоль/л хлористого калия; 1,4 ммоль/л семигидрата сульфата магния и 25 ммоль/л бикарбоната натрия. Сокращения определяли изометрически

при помощи ячеек марки Статам УС2 через мостиковые усилители, сигналы преобразовывали в цифровые величины при помощи аналого-цифрового преобразователя и оценивали. Кривые по дозам агониста и действию составляли ежечасно. При этом каждую кривую составляли на основании 3 - 4 отдельных концентраций исследуемого соединения, которое вводили в ванну в промежутках 4 минут. После окончания составления кривой и последующих циклов промывки (16 раз в течение около 5 сек/мин вышеупомянутым питательным раствором) проводилась 28-минутная фаза покоя или инкубации, за которую, как правило, сокращения снова достигали исходного значения.

Каждая третья кривая использовалась в качестве базовой величины для оценки каждого исследуемого в дальнейших опытах соединения, которое при составлении дальнейших кривых подавалось в ванны в повышающихся дозах, начиная с проведения периода инкубации. При этом каждый кольцевой сегмент аорты стимулировался тем же агонистом.

Агонисты и их стандартные концентрации (объем аппликации на отдельную дачу = 100 мкл)

KCl - 22,7; 32,7; 42,7; 52,7 ммоль/л

1-Норадреналин - $3 \cdot 10^{-9}$; $3 \cdot 10^{-8}$;

3 • 10⁻⁷; 3 • 10⁻⁶ г/мл

Серотонин - 10⁻⁸; 10⁻⁷; 10⁻⁶; 10⁻⁵ г/мл

В-НТ 920 - 10⁻⁷; 10⁻⁶; 10⁻⁵ г/мл

Метоксамин - 10⁻⁷; 10⁻⁶; 10⁻⁵ г/мл

Ангиотензин II - 3 • 10⁻⁹; 10⁻⁸; 3 • 10⁻⁸; 10⁻⁷ г/мл

Для определения КТ₅₀ (концентрации, при которой исследуемое соединение вызывает 50%-ное торможение) исходили из эффекта, получаемого при 3-й субмаксимальной концентрации агониста.

Предлагаемые соединения тормозят в зависимости от дозы индуцируемое ангиотензином II сокращение изолированной аорты кролика. Индуцированное деполяризацией калия или другими агонистами сокращение вообще не тормозилось или только слабо тормозилось при наличии высоких концентраций. Результаты опыта приведены в таблице 1.

Взаимодействие предлагаемых соединений с рецептором ангиотензина II на мембранных фракциях коры надпочечника (крупного рогатого скота)

Свежую кору надпочечника крупного рогатого скота тщательно очищали от мозгового вещества и оболочки, после чего в 0,32 М раствора сахарозы при помощи мешалки типа Ультра-турракс (фирмы Янке унд Кункель, г.Штауфен, DE) измельчали до крупного мембранного гомогената, который на двух стадиях центрифугирования очищали с получением мембранных фракций. Исследования по определению связывания с рецептором проводили на частично очищенных мембранных фракциях с применением радиоактивного ангиотензина II. Анализируемая среда объемом 0,25 мл содержала частично очищенные мембраны (50 - 80 мкг), ³H-ангиотензина II (3 - 5 нМ), буферный раствор (50 мМ Трис, pH 7,2), 5 мМ MgCl₂, а также исследуемые соединения. После 60-минутной инкубации при комнатной температуре несвязанную радиоактивность проб отделяли при помощи влажных стекловолокнистых фильтров, а связанную радиоактивность спектрофотометрически определяли в сцинтилляционной среде после промывки протеина холодным буферным раствором (50 мМ Трис/HCl, pH 7,4, 5% полиэтиленгликоля с молекулярным весом 6000). Данные обрабатывали при помощи компьютерных программ для получения значений K_i или КТ₅₀ (K_i: исправленные для используемой радиоактивности значения КТ₅₀; КТ₅₀: концентрация, при которой исследуемое соединение вызывает 50%-ное торможение специфической связи радиолиганда). Результаты опытов сведены в таблице 2.

Исследования торможения пролиферации гладких мышечных клеток предлагаемыми соединениями

С целью определения антипролифераторного действия соединений использовались гладкие мышечные клетки, полученные из аорт крыс или свиней при помощи technically Media-Эксплантат (см. R. Ross. J. Cell. Biol. 50, стр. 172, 1971). Клетки высевали в пригодных чашках, содержащих, как правило, 96 углублений, и культивировали в среде 199, содержащей 7,5% телячьей эмбриональной сыворотки,

7,5% сыворотки новорожденного теленка, 2 мМ L-глутамин и 15 мМ буфера HEPES, pH 7,4, в атмосфере, содержащей 5% CO₂, при температуре 37°C в течение 2 - 3 дней. Затем клетки синхронизировали путем удаления сыворотки 2 - 3 дня и затем культивировали в присутствии ангиотензина II, сыворотки и других необходимых факторов. Одновременно добавляли исследуемые соединения. Через 16 - 20 часов добавляли 1 мкCi ³H-тимидина и через дальнейшие 4 часа определяли включение этого вещества в ДНК клеток, осажденных путем обработки трихлоруксусной кислотой.

Для определения значений по КТ₅₀ рассчитывали концентрацию исследуемого соединения, которая при последовательном разведении исследуемого соединения обеспечивает полумаксимальную задержку включения тимидина, вызываемого 10% телячьей эмбриональной сывороткой.

Результаты опыта сведены в таблице 3.

Новое активное вещество можно переводить известными приемами в обычные препараты, такие, как, например, таблетки, драже, пилюли, гранулы, аэрозоли, сиропы, эмульсии, суспензии и растворы с использованием инертных, нетоксичных, фармацевтически пригодных носителей или растворителей. При этом активное соединение должно иметься в терапевтически эффективной концентрации, например в концентрации около 0,5 - 90% от веса соответствующей композиции, т.е. в количестве, достаточном для обеспечения указанной ниже дозировки.

Препараты получают, например, путем смешивания активного вещества с растворителями и/или носителями, в случае необходимости при использовании эмульгаторов и/или диспергаторов, причем, например, в случае использования воды в качестве разбавителя, органические растворители можно использовать в качестве вспомогательных растворителей.

Аппликацию осуществляют обычным образом, предпочтительно орально или парентерально, в частности чрезъязычно или внутривенно.

В случае парентерального применения можно использовать растворы активного вещества с применением пригодных жидких носителей.

Для достижения эффективных результатов при внутривенной аппликации целесообразно использовать активное вещество в количестве около 0,001 - 1 мг/кг, предпочтительно около 0,01 - 0,5 мг/кг веса тела, а при оральной аппликации дозировка составляет около 0,01 - 20 мг/кг, предпочтительно 0,1 - 10 мг/кг веса тела.

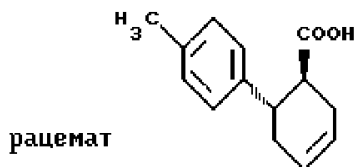
Но в случае необходимости может быть целесообразным применение активного вещества и в других количествах, а именно в зависимости от веса тела или вида аппликации, от индивидуального поведения к лекарству, вида препарата, момента или промежутка, когда осуществляют его аппликацию. Так, например, в некоторых случаях может быть достаточным использование активного вещества в количестве, меньшем указанного минимального количества, в то время как в других случаях активное вещество следует использовать в количестве, большем

указанного максимального количества. В случае аппликации большего количества рекомендуется распределять его на несколько дневных доз.

Нижеследующие примеры поясняют получение исходных соединений для получения новых производных замещенной гетероциклом фенилциклогексан-карбоновой кислоты формулы (I)

Пример 1

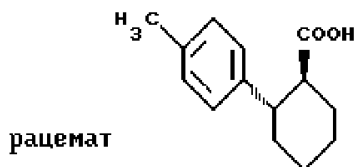
Транс-6-(4-толил)-циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота



Известным способом (см. Eur. J. Med. Chem. 11, 493 (1976)) 275 г (1,695 моль) 3-Е-(4-толил)акриловой кислоты подвергают взаимодействию с 580 мл 1,3-бутадиена (количество определено в конденсированном виде) в 480 мл толуола с добавлением 3 г гидрохинона в течение 22 часов примерно при 200°C и 20 бар. Смесь разбавляют толуолом и экстрагируют 0,5 М водной натриевой щелочью. Затем подкисляют водные фазы 1 М соляной кислотой и экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные растворы сушат над сульфатом натрия, упаривают и опять растворяют в толуоле. После кипячения в течение 15 минут в присутствии 5 г активного угля фильтруют в горячем виде и упаривают растворитель до приблизительно 120 - 160 мл; при 0 - 4°C выкристаллизовывается 124 г (573 моль) продукта. Фильтрат еще немного сгущают и опять охлаждают для дополнительной кристаллизации. При повторении этой операции выпадает в общей сложности еще 42 г (194 ммоль) продукта. $R_f = 0,39$ (смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10 : 1).

Пример 2

Транс-2-(4-толил)-циклогексан-1-карбоновая кислота



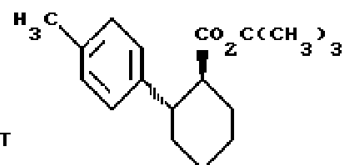
155 г (717 ммоль) соединения по примеру 1 растворяют в 1 л метанола и обрабатывают водородом на 10 г палладия (10% на животном угле) при температуре 20°C и давлении 1 бар. Спустя 16 часов отфильтровывают катализатор и упаривают растворитель в вакууме.

Выход: 153 г (701 ммоль)

$R_f = 0,38$ (смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10 : 1).

Пример 3

Трет.бутиловый эфир транс-2-(4-толил)-циклогексан-1-карбоновой кислоты



рацемат

Способ А

45,8 г (184 ммоль) соединения по примеру 2 растворяют в 600 мл толуола и подвергают взаимодействию с 49,5 мл (387 ммоль) оксалилхлорида при кипячении с обратным холодильником. Спустя 2 часа отгоняют растворитель вместе с избытком реагента, для чего сырой хлорангидрид карбоновой кислоты при необходимости должен повторно смешиваться толуолом, после чего еще раз отгоняют. Полученный таким образом продукт растворяют в 500 мл тетрагидрофурана, перемешивают с 24,8 г (221 ммоль) трет.бутилата калия при 0 °C и продолжают перемешивать 20 часов при 20°C. Затем прибавляют воду и диэтиловый эфир и несколько раз экстрагируют. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, упаривают и остаток очищают хроматографией на силикагеле марки 60 (продукт фирмы Мерк, DE, элюент: смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 20 : 1).

Выход: 39,6 г (130 ммоль)

$R_f = 0,47$ (смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 10 : 1).

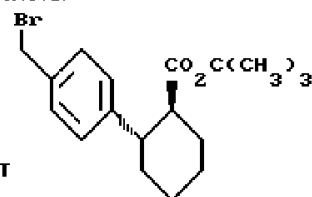
Способ Б

20,0 г (91,6 ммоль) соединения по примеру 2 в 7 мл концентрированной серной кислоты суспендируют в 100 мл диэтилового эфира и смешивают при -30°C с 80 мл (713 ммоль) изобутена в автоклаве. Смесь нагревают в закрытом автоклаве до 20°C и реакцию осуществляют в течение 20 часов. Затем охлаждают опять до -30 °C, открывают автоклав и при перемешивании реакционную смесь подают в смесь 300 мл 3 М натриевой щелочи и 400 мл диэтилового эфира при 20 °C. Водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром, органический раствор сушат над сульфатом натрия и упаривают.

Выход: 23,3 г (84,9 ммоль)

Пример 4

Трет. бутиловый эфир транс-2-(4-бромметилфенил)-циклогексан-1-карбоновой кислоты



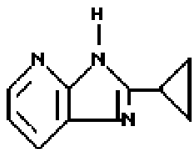
11,70 г (42,6 ммоль) соединения по примеру 3 подвергают взаимодействию с 7,59 г (42,6 ммоль) N-бромсукцинимидом и 1,4 г азобисизобутиронитрила при кипячении с обратным холодильником в 100 мл тетрахлорметана. Спустя 4 часа смесь охлаждают, отфильтровывают выпавший сукцинимид и упаривают фильтрат.

Выход: 14,2 г (40,2 ммоль)

$R_f = 0,48$ (смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 10 : 1).

Пример 5

6-Циклопропил-имидазо[2,3-b]пиридин



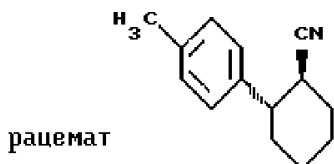
3,27 г (30 ммоль) 2,3-диаминопиридина и 2,72 г (30 ммоль) циклопропанкарбоновой кислоты перемешивают с 30 мл толилфосфорной кислоты при температуре 120°C в течение 3 часов. Реакционную смесь подают в ледяную воду, доводят гидроокисью натрия до pH = 6 - 7 и карбонатом натрия доводят до pH 8 - 9. После многократной экстракции сложным этиловым эфиром уксусной кислоты объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают на заключительной стадии в высоком вакууме. После хроматографической переработки сырого продукта (силикагель марки 60, фирмы Мерк, DE, элюент: дихлорметан и его смесь с метанолом в соотношении 50 : 1).

Выход: 3,01 г (19 ммоль).

$R_f = 0,38$ (смесь этилацетата и метанола в соотношении 10 : 1).

Пример 6

Транс-2-(4-толил)-циклогексан-1-карбонитрил



рацемат

100,0 г (458,0 ммоль) соединения по примеру 2 в 1 л дихлорметана подвергают взаимодействию с 84,3 г (595,5 г) хлорсульфонилоцианата в 100 мл дихлорметана при кипячении в течение часа. Затем к охлаждающейся реакционной смеси прикапывают 72 мл (938,9 ммоль) N,N-диметилформамида и перемешивают 18 часов. Выливают на 350 г льда, после таяния льда разделяют фазы и экстрагируют дихлорметаном. Высушенные карбонатом калия органические фазы упаривают и остаток перегоняют.

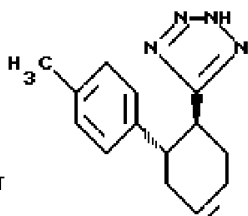
Получают 57,8 г (290,2 ммоль) продукта.

Т. кип.: 122 - 131°C (0,2 мбар)

$R_f = 0,81$ (дихлорметан)

Пример 7

5-[Транс-2-(4-толил)-циклогекс-1-ил]тетразол



рацемат

15,34 г (69,6 ммоль) соединения по примеру 6 в 230 мл безводного N,N-диметилформамида подвергают взаимодействию с 22,6 г (348 ммоль) азидата натрия и 47,9 г (348 ммоль) хлорида триэтиламмония при кипячении в атмосфере азота; спустя 20 часов выливают после охлаждения в диэтиловый эфир и 1 М серную кислоту и экстрагируют затем 10%-ной натриевой щелочью. Водную фазу при 0°C доводят до pH = 1,5 с помощью 1 М соляной

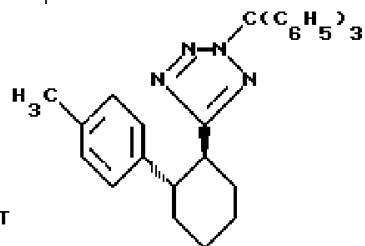
кислоты и отфильтровывают выпавший осадок, промывают водой и сушат в глубоком вакууме над пятиокисью фосфора и гидроокисью натрия.

Выход: 11,2 г (46,2 ммоль)

$R_f = 0,23$ (смесь дихлорметана и метанола в соотношении 20 : 1).

Пример 8

5-[Транс-2-(4-толил)-циклогекс-1-ил]-2-трифенилметил-тетразол



рацемат

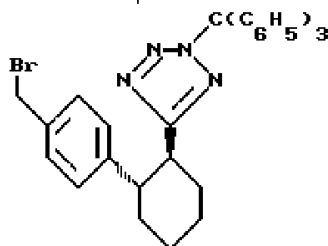
11,0 г (45,7 ммоль) соединения по примеру 7 подвергают взаимодействию с 13,4 г (48,2 ммоль) трифенилметилхлорида и 7,57 мл (54,6 ммоль) триэтиламина при 0°C в 170 мл дихлорметана. Перемешивают около 20 часов, при этом смесь нагревается до комнатной температуры. Экстрагируют диэтиловым эфиром и водной лимонной кислотой. Органические фазы сушат сульфатом натрия и упаривают.

Выход: 22,1 г (45,5 ммоль)

$R_f = 0,67$ (смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 5 : 1).

Пример 9

5-[Транс-2-(4-бромметилфенил)-циклогекс-1-ил]-2-трифенилметил-тетразол



рацемат

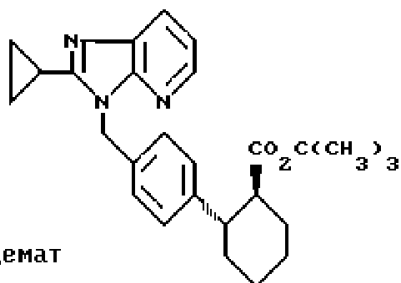
22,1 г (45,5 ммоль) соединения по примеру 8 в 300 мл тетрагидрофурана подвергают взаимодействию с 8,1 г (45,5 ммоль) N-бромсукцинимидом и 0,3 г азобисизобутиронитрила при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов. Затем охлаждают до комнатной температуры и потом до 0°C и отфильтровывают осадок. Фильтрат упаривают и получают сырой продукт (26,2 г), который без дальнейшей очистки подвергают дальнейшей обработке.

$R_f = 0,47$ (смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 10 : 1).

Нижеследующие примеры поясняют получение целевых продуктов формулы (I).

Пример 10

Сложный трет.-бутиловый эфир транс-2-{4-[6-циклопропил-имидазо[2,3-b]-пиридин]-7-ил-метил}-фенил-циклогексан-2-карбоновой кислоты



рацемат

0,90 г (5,7 ммоль) соединения примера 5 в 15 мл диметилформамида подвергают взаимодействию с 0,17 г (5,7 ммоль) гидрида натрия (80%-ного, стабилизированного парафином) при температуре 0°C. После окончания выделения водорода дополнительно перемешивают в течение 20 минут и затем добавляют каплями при температуре 0°C 2,00 г (5,7 ммоль) соединения примера 4 в 20 мл диметилформамида. При нагревании до температуры 20°C дополнительно перемешивают в течение 20 часов и затем после добавления воды экстрагируют несколько раз диэтиловым эфиром. Органическую фазу сушат сульфатом натрия, упаривают и остаток очищают хроматографией на силикагеле марки 60 (фирмы Мерк, DE, элюент: смесь петролейного эфира и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 1 : 1).

Выход: 0,4 г (0,9 ммоль).

$R_f = 0,60$ (смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 1 : 2).

Аналогично примеру 10 получают сведенные в таблице 4 соединения.

В таблице 4 приняты следующие обозначения:

А = смесь петролейного эфира и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 4 : 1

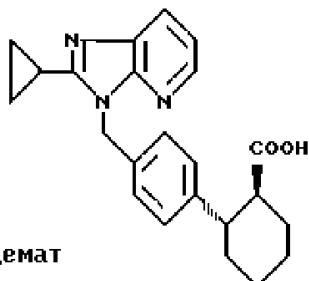
Б = смесь петролейного эфира и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 1 : 2

В = смесь петролейного эфира и сложного этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 1 : 1

Г = смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10 : 1

Пример 19

Транс-2-{4-[6-циклопропил-имидазо[2,3-b]-пиридин]-7-ил-метил}-фенил-циклогексан-1-карбоновой кислоты



рацемат

0,39 г (0,9 ммоль) соединения примера 10 в 10 мл диоксана подвергают взаимодействию с 10 мл концентрированной соляной кислоты при температуре 20 °C. По истечении 18 часов доводят до pH = 13 2 М натровым щелоком и 1 раз встряхивают диэтиловым эфиром. После разделения фаз из водного раствора удаляют в вакууме

остатки растворителя и при температуре 0°C доводят до pH = 5 концентрированной соляной кислотой. Выпавший при этом осадок отсасывают, промывают водой и сушат в высоком вакууме над гидроокисью натрия и пятиокисью фосфора.

Выход: 0,28 г (0,7 ммоль)

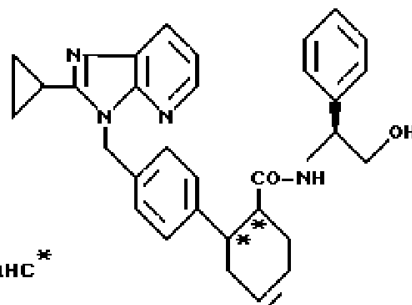
$R_f = 0,08$ (смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10 : 1).

Аналогично примеру 19 получают сведенные в таблице 5 соединения

Примеры 25 и 26

N[(S)-фенилглицинол] амид

транс-2-{4-[6-циклопропил-имидазо[2,3-b]-пиридин]-7-ил-метил}-фенил-циклогексан-1-карбоновой кислоты



транс*

0,12 г (0,32 ммоль) соединения примера 19 в 4 мл тетрагидрофурана подвергают взаимодействию с 89,6 мкл (6,5 ммоль) триэтиламина и 26,6 мкл (0,35 ммоль) хлорангидрида метансульфокислоты при температуре -30°C. По истечении 30 минут добавляют 52,6 мг (0,28 ммоль) (S)-фенилглицинола и 39 мг (0,32 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)-пиридина в 3 мл тетрагидрофурана и дополнительно перемешивают в течение 19 часов при нагревании до температуры 20°C. Затем смесь подают в водный раствор бикарбоната натрия и несколько раз экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты сушат над сульфатом натрия, упаривают и остаток очищают хроматографией на силикагеле марки 60 (фирмы Мерк, DE, элюент: смесь дихлорметана и метанола в соотношении 50 : 1).

Выход:

60 мг (0,12 ммоль)/ $R_f = 0,63$ (А)

диастереомер А (пример 25)

40 мг (0,08 ммоль)/ $R_f = 0,59$ (А)

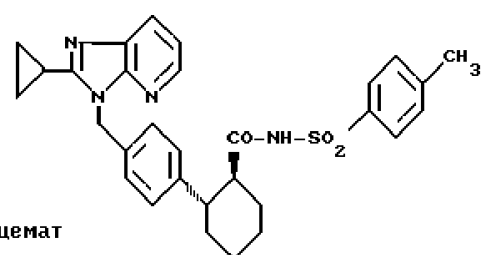
диастереомер Б (пример 26).

Аналогично примерам 25 и 26 получают сведенные в таблице 6 соединения.

Пример 45

N-(4-толилсульфонил)амид

транс-2-{4-[6-циклопропил-имидазо[2,3-b]-пиридин]-7-ил-метил}-фенил-циклогексан-1-карбоновой кислоты



рацемат

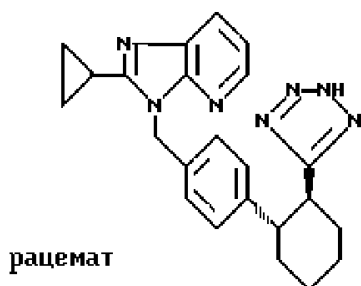
120 мг (0,32 ммоль) соединения примера 19 в 4 мл тетрагидрофурана подвергают взаимодействию с 26,6 мкл (0,35 ммоль)

хлорангидрида метансульфокислоты и 194 мкл (1,4 ммоль) триэтиламина при температуре -20°C. По истечении двух часов к реакционной смеси добавляют 66,0 мг (0,39 ммоль) амида 4-толуолсульфокислоты и 155 мг (1,28 ммоль) 4-(N,N-диметиламино)пиридина и дополнительно перемешивают в течение 20 часов. Выливают на водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют диэтиловым эфиром. Затем органическую фазу сушат над сульфатом натрия и упаривают. Путем очистки остатка хроматографией (силикагель марки 60, фирмы Мерк, DE, элюент: смесь дихлорметана и метанола в соотношении 50 : 1) получают 34 мг (0,06 ммоль) продукта.

$R_f = 0,45$ (смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 1 : 8).

Пример 46

5-[Транс-2-(2-циклопропил-имидазо[2,3-b]пиридин-1-ил)тетразол



0,64 г (1,0 ммоль) соединения примера 9 подвергают взаимодействию с 3 мл воды и 3 мл трифторуксусной кислоты в 7 мл тетрагидрофурана при температуре 20°C. По истечении двух часов разбавляют диэтиловым эфиром и экстрагируют водным натровым щелоком (pH = 13). Щелочную водную фазу доводят до pH = 4,5 1 М соляной кислоты и получаемый при этом осадок отсасывают, промывают водой и сушат в высоком вакууме над гидроокисью натрия и пятиокисью фосфора.

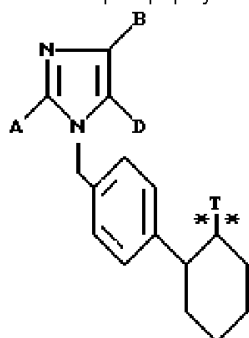
Выход: 0,27 г (0,7 ммоль).

$R_f = 0,35$ (смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10 : 1).

Аналогично примеру 46 можно получать сведенные в таблице 7 соединения.

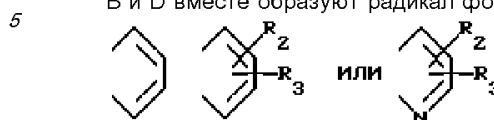
Формула изобретения:

1. Производные замещенной гетероциклом фенил-циклогексанкарбоновой кислоты общей формулы I



где А - незамещенный фенил, неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1 - 8 атомами углерода, или циклоалкил с 3 - 8 атомами углерода;

В и D вместе образуют радикал формулы



где R_2 и R_3 обозначают неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1 - 8 атомами углерода, или галоген, при этом R_2 и R_3 одинаковы или различны;

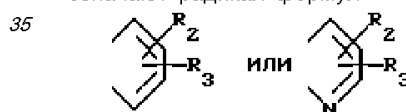
T - радикал формул

$-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{S O}_2\text{R}^6$ или



где R^4 - водород, неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1 - 8 атомами углерода; R^5 и R^7 - одинаковы и означают водород; R^6 - фенил, замещенный неразветвленным алкилом с 1 - 6 атомами углерода; R^8 - фенил, незамещенный или однократнозамещенный галогеном; R^9 - группа формул $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$ или пиридил, или тетразолил, незамещенный или замещенный трифенилметилом, смеси их изомеров или отдельные изомеры и их соли.

2. Производные замещенной гетероциклом фенил-циклогексанкарбоновой кислоты формулы (I) по п.1, где А - незамещенный фенил, неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1 - 4 атомами углерода, или циклопропил; В и D вместе означают радикал формул



где R_2 и R_3 означают метил, фтор, хлор или бром, при этом R_2 и R_3 одинаковы или различны;

T - радикал формул

$-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ или



где R^4 - водород или неразветвленный или разветвленный алкил, каждый с 1 - 4 атомами углерода;

R^5 и R^7 одинаковы и означают водород,

R^6 - п-толил;

R^8 - фенил, незамещенный или замещенный фтором или хлором;

R^9 имеет указанное в п.1 значение,

или тетразолил, незамещенный или замещенный трифенилметилом, смеси их изомеров или отдельные изомеры и их соли.

60

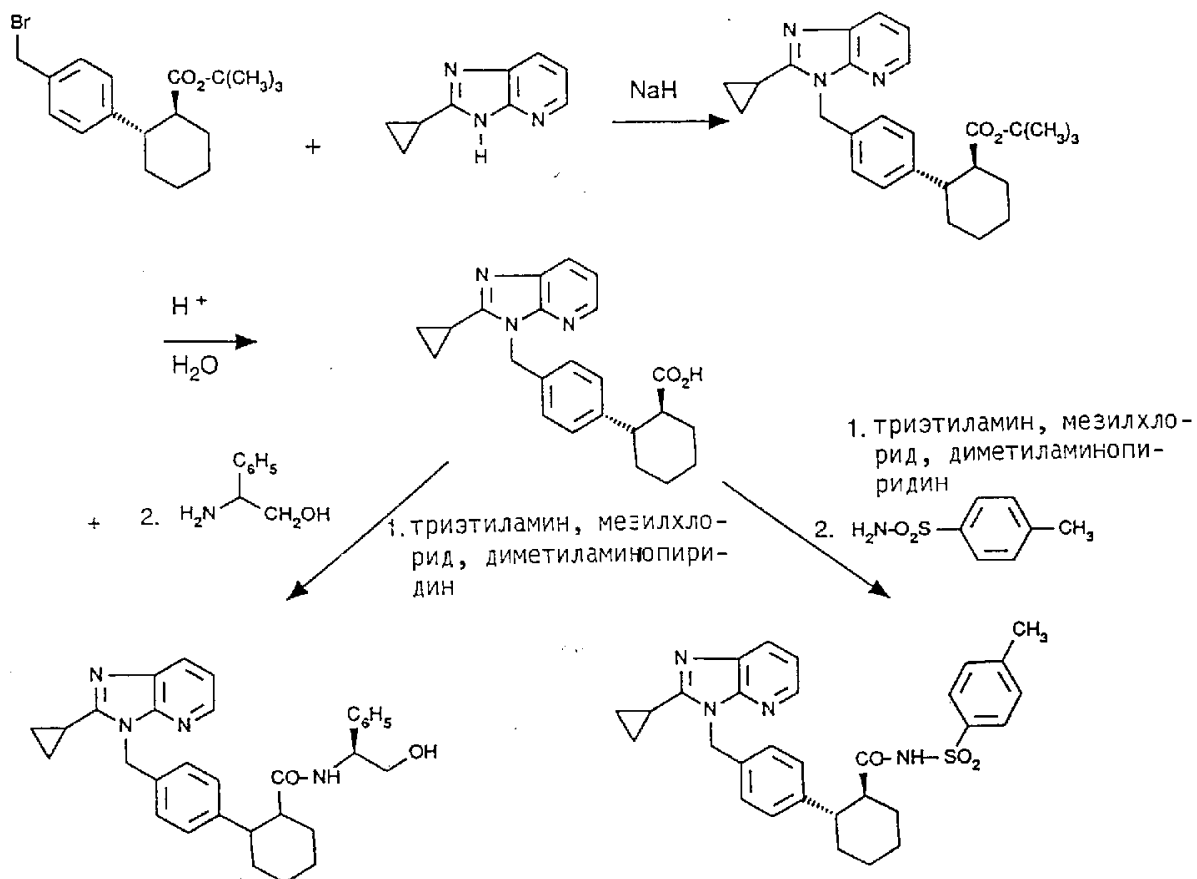


Таблица 1

Соединение по примеру No	KT_{50} (нмоль) при сокращениях, индуцированных ангиотензином II
18	260
39	220

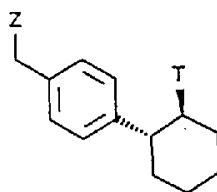
Таблица 2

Соединение по примеру No	K_i (нмоль)
18	47
39	19

Таблица 3

Соединение по примеру No	КТ ₅₀ (нмоль)
25	410
26	2
30	7
34	26
38	4
40	3

Таблица 4

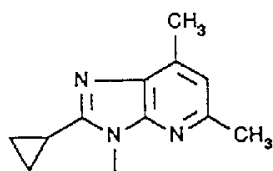
Соединение
примера No.

Z

T

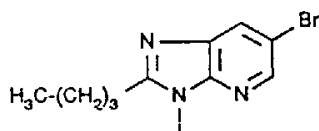
R_f (элюент) *

11

-CO₂C(CH₃)₃

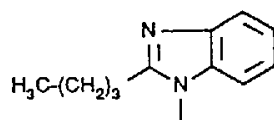
0,16 (A)

12

-CO₂C(CH₃)₃

0,50 (A)

13

-CO₂C(CH₃)₃

0,21 (A)

Таблица 4 (продолжение)

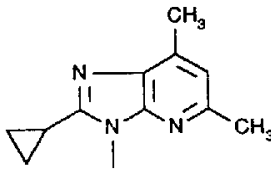
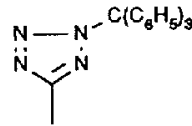
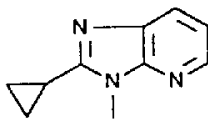
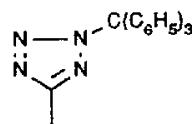
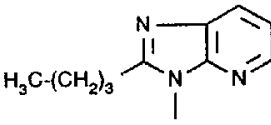
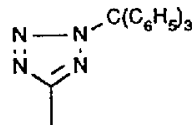
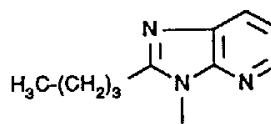
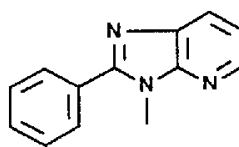
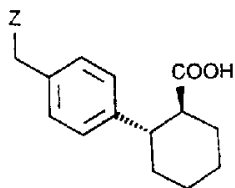
Соединение примера No.	Z	T	R _f (элюент) [*]
14			0,74 (Б)
15			0,53 (Б)
16			0,50 (Б)
17		CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,41 (Г)
18		CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,18 (Г)

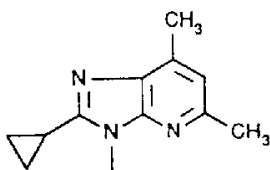
Таблица 5

Соединение
примера No.

Z

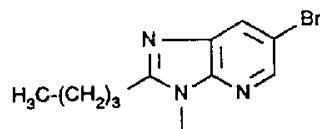
 R_f (элюент)^{*}

20



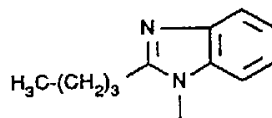
0,33 (E)

21



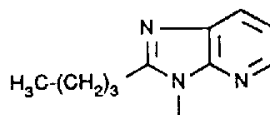
0,32 (B)

22



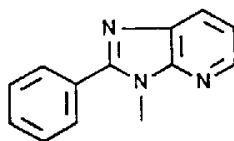
0,16 (B)

23



0,18 (A)

24



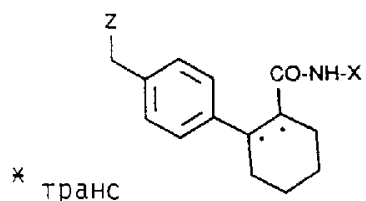
0,16 (B)

*

E = смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10 : 1.

B = см. таблицу 4

Таблица 6



Соединение примера No.	Z	X	R _f (элюент) *
27			0,31 (Г)
28			0,27 (Г)
29			0,37 (Г)
30			0,32 (Г)
31			0,23 (Г)
32			0,15 (Г)

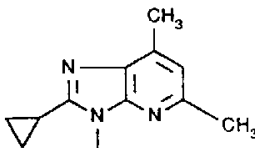
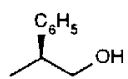
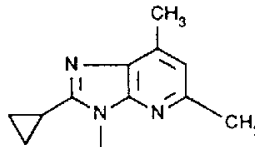
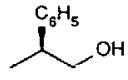
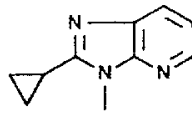
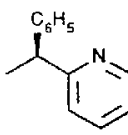
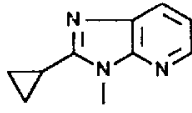
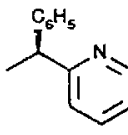
Таблица 6 (продолжение)

соединение примера No.	Z	X	R _f (элюент) *
33			0,42 (E)
34			0,40 (E)
35			0,28 (E)
36			0,25 (Г)
37			0,37 (Ж)
38			0,27 (Ж)
39			0,61 (З)
40			0,56 (З)

RU 2 119 480 C1

RU 2 119 480 C1

Таблица 6 (продолжение)

соединение примера No.	Z	X	R _f (элюент)	*
41			0,55 (3)	
42			0,51 (3)	
43			0,31 (5)	
44			0,21 (5)	

*

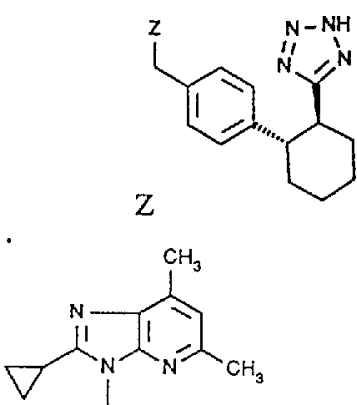
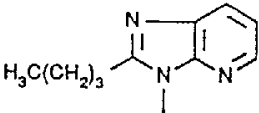
Б, Г = см. таблицу 4

Е = смесь дихлорметана, метанола и водного концентрированного аммиака в соотношении 200 : 20 : 1

Ж = смесь этилацетата и дихлорметана в соотношении 1 : 1

З = смесь дихлорметана и этанола в соотношении 20 : 1.

Таблица 7

соединение примера No.	Z	R _f (элюент) *
47		0,38,
48		0,32

* смесь дихлорметана и метанола в соотношении 10 : 1.

RU 2 1 1 9 4 8 0 C 1

RU 2 1 1 9 4 8 0 C 1