



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

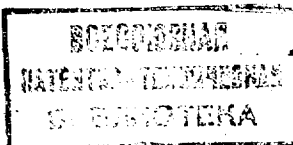
(19) **SU** (11) **1612996**

A3

(51)5 C 07 C 233/61

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



(21) 4203861/23-04

(22) 10.12.87

(31) 8629663

(32) 11.12.86

(33) GB

(46) 07.12.90. Бюл. № 45

(71) Пфайзер Лимитед (GB)

(72) Ян Томпсон Барниш, Джон Кристофер Данилевич, Кейт Джеймс, Джиллиан Мэри Ридео Самуэльс, Николаас Кеннет Терретт

и Мартин Джеймс Витес (GB)

(53) 547.298.1.07 (088.8)

(56) Патент WO 86/00066;

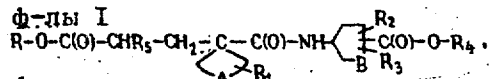
кл. C 07 C 103/84, 1986.

Патент EP № 0225292;

кл. C 07 C 103/46, 1986.

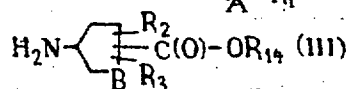
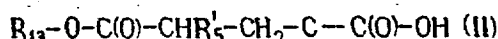
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СПИРОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛУТАРАМИДА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ДОПУСТИМЫХ СОЛЕЙ

(57) Изобретение касается спирозамещенных производных глутарамида, в частности получения соединений общей ф-лы I



где А - 5-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, которое может быть сконденсировано с бензольным кольцом; В - $-(CH_2)_m$ - при $m=1$ или 2; R и R_4 (независимы) - H, C_1-C_4 -алкил, бензил; R_1 - H, C_1-C_4 -алкил; R_2 и R_3 (независимы) - OH, H, C_1-C_4 -алкил, R_5 - C_1-C_4 -алкил; C_2-C_4 -алкенил, C_2-C_4 -алкинил, C_3-C_6 -циклоалкил, C_3-C_7 -циклоалкенил, -NR₆C(O)-R₉, -NR₈-S(O)₂-R₉, насыщенный C_5-C_7 -гетероцикл с одним или двумя атомами кислорода, или C_1-C_6 -алкил, моно- или дивалентный заместителями из группы: OH, C_1-C_4 -алкокси-, C_1-C_4 -алкокси (C_1-C_4 -алкокси), фенил, C_3-C_7 -цикло-

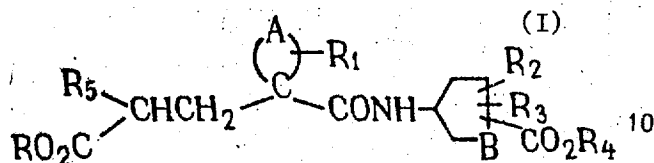
алкил, тетрагидрофуранил, пиридинил, пиримидинил, -NR₆R₇, -NR₈-C(O)-R₉, -NR₈-S(O)₂-R₉, -C(O)-NR₆R₇, -S(O)₂-R₁₀, -C(O)-R₁₁, -C(O)-OR₁₂, R₆ и R₇ (независимы) - H, C_1-C_4 -алкил, C_3-C_7 -циклоалкил, фенил (C_1-C_4 -алкил), C_2-C_6 -алкоксиалкил или NR₆R₇ -морфолиногруппа; R₈ - H, C_1-C_4 -алкил, R₉ - C_1-C_4 -алкил; CF₃, фенил, фенил (C_1-C_4 -алкил), фенил (C_1-C_4 -алкокси), фуранил, C_1-C_4 -алкокси, NR₆R₇; R₁₀ - C_1-C_4 -алкил; R₁₁ - C_1-C_4 -алкил; R₁₂ - H, C_1-C_4 -алкил, или их фармацевтически допустимых солей, которые можно использовать в медицине для лечения повышенного кровяного давления. Цель - создание новых активных веществ указанного класса. Синтез ведут реакцией с соединений ф-л II и III:



где А, В, R_1-R_3 , R_{13} и R_{14} = R и R_4 , кроме водорода, R'_5 = R₅, который может быть замещен. Затем при необходимости удаляют защитные группы, содержащиеся в R₅ и одной или обеих группах R_{13} и R_{14} , для получения веществ с R и R_4 - H, или один из них - H, а другой - C_1-C_4 -алкил, бензил. Выделение целевого продукта ведут в виде основания или в виде необходимой соли. Активность новых веществ против нейтральной эндопептидазы Е.С.3.4.24.11 может быть использована для лечения повышенного давления, причем эти вещества малотоксичны и имеют ингибирующую концентрацию IC₅₀ = $(1,1-9,5) \cdot 10^{-8}$ моль/л, 26 табл.

(19) **SU** (11) **1612996** **A3**

Изобретение относится к органической химии, а именно к способу получения новых спирозамещенных производных глутарамида общей формулы



- где А - 5- или 6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, которое может быть сконденсировано с бензольным кольцом;
- В - группа $(\text{CH}_2)_m$, $m=1$ или 2;
- R и R_4 - каждый независимо означает водород, C_1 - C_4 -алкил, бензил;
- R_1 - водород или C_1 - C_4 -алкил;
- R_2 и R_3 - каждый независимо означает OH , H , C_1 - C_4 -алкил;
- R_5 - C_1 - C_4 -алкил, C_2 - C_4 -алкенил, C_2 - C_4 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкенил, NR_6COR_9 , $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, насыщенная гетероциклическая группа C_5 - C_7 с одним или двумя атомами кислорода, или C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей OH , C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкокси (C_1 - C_4 -алкокси), фенил, C_3 - C_7 -циклоалкил, тетрагидрофуранил, пиридинил, пиримидинил, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $-\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$, COR_{11} , CO_2R_{12} ;
- R_6 и R_7 - каждый независимо означает H , C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, фенил (C_1 - C_4 -алкил), C_2 - C_6 -алкоксиалкил или две группы R_6 и R_7 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолиногруппу;
- R_8 - водород, C_1 - C_4 -алкил;
- R_9 - C_1 - C_4 -алкил, CF_3 , фенил, фенил (C_1 - C_4 -алкил), фенил (C_1 - C_4 -алкокси), фуранил, C_1 - C_4 -алкокси,

NR_6R_7 , где R_6 и R_7 имеют указанные значения;

R_{10} - C_1 - C_4 -алкил;

R_{11} - C_1 - C_4 -алкил;

R_{12} - водород, C_1 - C_4 -алкил,

или их фармацевтически приемлемых солей, которые возможно использовать в медицине для лечения повышенного кровяного давления.

Целью изобретения является разработка доступного способа получения соединений формулы (I), позволяющих снижать кровяное давление за счет подавления эндопептидазы Е.С.3.4.24.11.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами, при этом примеры 1-216 касаются получения исходных соединений.

Пример 1. Бензиловый эфир 2-(метоксиэтил)пропеновой кислоты.

Дибензилмалонат (28,43 г, 0,1 моль) каплями в течение 1 ч добавляют к перемешиваемой суспензии гидрида натрия (3,15 г, 80%-ная дисперсия в масле, 0,105 моль) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) в атмосфере азота, причем температуре дают возможность повышаться до 40°C . 2-Метоксиэтилбромид (13,9 г, 0,1 моль) добавляют к результирующему прозрачному раствору, который перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Добавляют воду и смесь экстрагируют метиленхлоридом. Органический экстракт после промывки водой, сушки (MgSO_4) и упаривания в вакууме дает сырую жидкость (30,94 г). Хроматография на силикагеле (700 г) при элюировании смесью эфира и гексана (2:8 по объему) дает дибензиловый эфир 2-метоксиэтил-малоновой кислоты в виде бесцветной жидкости (15,6 г). Все это растворяют в диоксане (150 мл) и при перемешивании при 0°C добавляют раствор гидроксида калия (2,55 г, 45,44 ммоль) в воде (40 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и растворитель отгоняют под вакуумом. Добавляют воду и смесь экстрагируют эфиром для удаления непрореагировавшего сложного эфира. Затем водную фазу подкисляют 2 н. хлористоводородной кислотой (50 мл) и экстрагируют эфиром. Органический экстракт после промывки водой, осушения (MgSO_4) и упаривания

в вакууме дает сложный моноэфир в виде бесцветного масла (8,95 г, 78%).

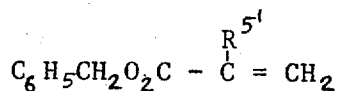
К перемешиваемому раствору сырого сложного моноэфира (8,95 г, 35,48 ммоль) и пиперидина (502 мг, 5,9 ммоль) в пиридине (70 мл) добавляют параформальдегид (1,6 г, 53,34 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение 2,5 ч смесь охлаждают, выливают на лед, подкисляют концентрированной хлористоводородной кислотой и экстрагируют эфиром. Органический экстракт последовательно промывают водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия и водой, осушают ($MgSO_4$) и упаривают под вакуумом с получением жидкости (7,42 г), которую хроматографируют на силикагеле (300 г). Элюирование смесью эфира и гексана (2:8 по объему) дает требуемый бензиловый эфир пропеновой кислоты в виде бесцветной жидкости (7,13 г, 92%).

Найдено, %: С 70,69; Н 7,42.

$C_{13}H_{16}O_2$.

Вычислено, %: С 70,89; Н 7,32.

Примеры 2-4. По методике примера 1 с использованием пропилиодида, 2-винилпиридина или трет-бутилакрилата соответственно в качестве исходного материала вместо 2-метоксиэтилбромиды получают соединения общей формулы



Соединения по примерам 2-4 показаны в табл.1.

Пример 5. Бензиловый эфир 2-(2-метилтиозтил) пропеновой кислоты.

Гидрид натрия (0,96 г, 50%-ная суспензия в минеральном масле) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутилбензилмалоната (5 г) в сухом диметилформамиде (50 мл), поддерживаемом при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 15 мин каплями добавляют 2-хлорэтил-метилсульфид (2,21 г) в диметилформамиде (10 мл) при поддержании температуры реакционной смеси ниже 10°C. Реакционной смеси дают возможность прогреться до комнатной температуры и перемешивают 15 ч при осторожном добавлении воды. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (2x100 мл), этилацетат-

ные экстракты промывают водой (4 раза), осушают (Na_2SO_4) и упаривают с получением бензилового эфира 4-метилтио-2-трет-бутилоксикарбонилбутановой кислоты в виде масла (6,4 г). Этот продукт растворяют в трифторуксусной кислоте (50 мл) при энергичном перемешивании при 0°C в атмосфере азота.

После перемешивания в течение 45 мин трифторуксусную кислоту отгоняют при пониженном давлении при температуре ниже 35°C. Последние следы трифторуксусной кислоты удаляют азеотропной перегонкой с четыреххлористым углеродом (3x20 мл), оставляя маслоподобный остаток, который растворяют в пиридине (20 мл). К этому раствору добавляют пиперидин (0,44 мл) и параформальдегид (1,47 г) и смесь нагревают при 60°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь осторожно выливают на ледяную воду и pH доводят до 1 с использованием концентрированной сер-

ной кислоты. Смесь экстрагируют эфиром (2x100 мл), эфирные экстракты осушают (Na_2SO_4) и упаривают при пониженном давлении с получением сырого продукта (5,4 г) в виде масла. Его хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью гексана и этилацетата с получением целевого сложного эфира в виде бесцветного масла (1,22 г).
Найдено, %: С 64,69; Н 6,55.

$C_{13}H_{16}O_2$ (0,25 H_2O).

Вычислено, %: С 64,85; Н 6,91.

Пример 6. Бензиловый эфир 2-(2-фенетил)пропеновой кислоты.

Тетразоксид титана (7,72 г, 33,8 ммоль), промытый бензиловым спиртом (50 мл), добавляют в атмосфере азота к раствору этилового эфира 2-(2-фенилэтил)пропеновой кислоты (20,23 г, 99 ммоль) в бензиловом спирте (400 мл). Результирующий раствор перемешивают при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч, охлаждают до комнатной температуры и подкисляют 1 н. хлористоводородной кислотой (140 мл). Затем смесь экстрагируют смесью эфира и гексана (1:1 по объему). Промывка органического экстракта насыщенным водным бикарбонатом натрия ведет к образованию густого осадка, который после отделения повторно экстрагируют эфиром/гексаном. Скомбинированные органические экстракты промывают насыщенным раствором хлорида натрия, осушают ($MgSO_4$) и

растворитель отгоняют под вакуумом. Отгонка избытка бензилового спирта (63°C, 2 Торр) дает сырой продукт в виде коричневого масла. Хроматография на силикагеле (600 г) при элюировании гексаном, содержащим увеличивающиеся доли метилхлорида (от 2:8 до 4:6 по объему), дает требуемый сложный эфир (19,04 г, 72%) который используют без дальнейшей очистки.

Пример 7. Трет-бутиловый эфир 2-[2-(1-оксоизоиндолин-1-ил)метил]пропеновой кислоты.

Раствор изоиндолинона (2,13 г, 16 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) добавляют к перемешиваемой суспензии 80%-ного гидрида натрия (0,53 г, 17,6 ммоль) в сухом диметилформамиде (20 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Спустя 2 ч оранжевую суспензию охлаждают до 0°C и медленно добавляют раствор трет-бутил-2-бромметилпропена (3,52 г, 16 ммоль) в сухом диметилформамиде (5 мл).

Через 0,5 ч при 0°C реакционную смесь выливают в диэтиловый эфир и раствор промывают водой (4 раза), разбавленной хлористоводородной кислотой (2 раза) и разбавленным водным кислым карбонатом натрия (2 раза). После осушения (Na_2SO_4) упаривание растворителя под вакуумом дает желтое масло (3,0 г). Хроматография на силикагеле при элюировании дихлорметаном/гексаном и дихлорметаном/диэтиловым эфиром дает чистый целевой пропенат в виде бесцветного масла (2,06 г, 47%).

Найдено, %: С 70,12; Н 7,10;
N 5,03.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$.

Вычислено, %: С 70,31; Н 7,01;
N 5,12.

Примеры 8-9. Следующие соединения получают по методике примера 7, используя подходящие аминокислотные исходные материалы и карбонат калия в качестве основания и ацетонитрил в качестве растворителя вместо гидрида натрия и диметилформамида соответственно (табл. 2).

Пример 12. Трет-бутиловый эфир 2-(бензилоксикарбонилметил)пропеновой кислоты.

К перемешиваемому раствору 2-(бензилоксикарбонилметил)пропеновой кислоты (25,0 г, 114,0 ммоль) в дихлор-

метане (200 мл) при -78°C добавляют конденсированный изобутилен (50 мл) и концентрированную серную кислоту (1 мл). Смесь оставляют прогреваться до комнатной температуры и выдерживают 72 ч. По прошествии этого времени раствор промывают 10%-ным раствором карбоната натрия (3x200 мл), осушают над сульфатом магния и упаривают с получением требуемого сложного эфира в виде бледно-желтого масла (28,4 г, 90%).

Найдено, %: С 69,50; Н 7,35.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$.

Вычислено, %: С 69,55; Н 7,30.

Пример 13. Бензиловый эфир 2-(трет-бутоксикарбониламино)пропеновой кислоты.

1,1'-Карбонилдимидазол (8,10 г, 50 ммоль) добавляют небольшими порциями к перемешиваемому раствору бензильного эфира т-бутоксикарбонилсерина (14,75 г, 50 ммоль) и триэтиламина (5,05 г, 50 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 ч при комнатной температуре реакционную смесь выливают в диэтиловый эфир, органическую фазу промывают последовательно разбавленной хлористоводородной кислотой, водой и водным карбонатом натрия, осушают над сульфатом натрия и упаривают под вакуумом с получением масла (14 г). Хроматография на силикагеле при элюировании смесью гексана и дихлорметана дает целевой пропенат в виде желтого масла (10,98 г, 79%). Rf 0,5 (силикагель, дихлорметан/гексан 1:1).

Пример 14. Трет-бутиловый эфир 2-(бензилоксикарбониламино)пропеновой кислоты.

Целевое соединение получают с помощью трет-бутилового эфира N-бензилоксикарбонил-O-бензил-L-серина, который получают иным путем, чем описано в литературе (Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. 1964, 83, 99). К перемешиваемому раствору O-бензил-L-серина (25,0 г, 128 ммоль) в воде (200 мл) и диоксане (100 мл) добавляют карбонат натрия (7,46 г, 70 ммоль) при комнатной температуре. Каплями добавляют раствор дибензилдикарбоната (36,1 г, 126 ммоль) в диоксане (100 мл) и смесь перемешивают 18 ч. Диоксан отгоняют под вакуумом и водный остаток экстрагируют диэтиловым

эфиром. Упаривание осушенных (Na_2SO_4) экстрактов в вакууме дает белое твердое вещество, которое промывают гексаном с получением сырого N-бензилоксикарбонил-О-бензил-L-серина (39,57 г, 95%). Этот материал обрабатывают изобутиленом (360 мл) и концентрированной серной кислотой (2 мл) в дихлорметане. Реакционную смесь встряхивают при комнатной температуре в течение 3 сут в емкости под давлением. Смесь промывают разбавленным кислым карбонатом натрия и дихлорметан отгоняют. Остаток растворяют в диэтиловом эфире, промывают разбавленным кислым карбонатом натрия, осушают (Na_2SO_4) и упаривают под вакуумом. Очистка хроматографией в колонке на силикагеле при элюировании смесями диэтиловый эфир/дихлорметан дает N-бензилоксикарбонил-О-бензил-L-серина третбутиловый эфир (36,66 г, 79%) в виде масла.

Найдено, %: С 68,90; Н 7,06;
N 3,46.

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$.

Вычислено, %: С 68,55; Н 7,06;
N 3,63.

Указанное соединение (36,06 г, 94 ммоль) растворяют в сухом трет-бутаноле (500 мл) и обрабатывают третбутилатом калия (12,59 г, 112 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Спустя 2 ч реакционную смесь выливают в 2 н. хлористоводородную кислоту (50 мл) и воду (350 мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром. Экстракт промывают рассолом, осушают (Na_2SO_4) и растворитель отгоняют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией в колонке на силикагеле при элюировании смесями дихлорметан/гексан с получением целевого соединения в виде масла (22,50 г, 80%). R_f 0,65 (силикагель, 50%-ный диэтиловый эфир/гексан). Проведение элементного анализа невозможно из-за полимеризации при комнатной температуре. Продукт хранят ниже 0°C .

Пример 15. Бензиловый эфир 3-(1-карбоксициклопентил)-2-(2-метоксиэтил)пропановой кислоты.

В атмосфере азота к перемешиваемому раствору диизопропиламина (4,59 г, 45,4 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл), выдерживаемом при температуре от -40 до -20°C , каплями добавляют н-бутиллитий в гексане (2,5 М,

18,6 мл, 45,4 ммоль). Перемешивание продолжают при -20°C в течение 0,5 ч и на протяжении 5 мин добавляют цикlopентанкарбоную кислоту (2,59 г, 22,7 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл), выдерживая при -20°C . Смесь оставляют достигать комнатной температуры в течение 1,5 ч, перемешивают еще 1 ч, после чего охлаждают до -73°C . Каплями добавляют бензиловый эфир 2-(2-метоксиэтил)пропановой кислоты (5,0 г, 22,7 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) при поддержании температуры ниже -70°C . Спустя 2 ч при -77°C смесь быстро прогревают до 0°C , подкисляют 5 н. хлористоводородной кислотой и экстрагируют гексаном. Гексановый экстракт промывают (7 раз) смесью воды и насыщенного водного бикарбоната натрия (1:1 по объему) для удаления непрореагировавшей цикlopентанкарбонвой кислоты. Экстракт промывают водой, осушают (MgSO_4) и упаривают под вакуумом с получением бледно-желтого масла (6,3 г), которое хроматографируют на силикагеле (600 г). Градиентное элюирование, начиная со смеси этилацетата и гексана (3:7 по объему) с переходом на чистый этилацетат, дает целевой продукт в виде бесцветного масла (4,0 г, 53%).

Найдено, %: С 68,39; Н 7,99.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$.

Вычислено, %: С 68,24; Н 7,84.

При продолжительном стоянии материал затвердевает и при рекристаллизации из гексана дает более твердое вещество, т.пл. $41-42^\circ\text{C}$.

Примеры 16-28. Следующие соединения (табл.3) получают по методике примера 15 с использованием в качестве исходного материала подходящего сложного эфира пропановой кислоты примеров 2-14. За исключением примеров 16 и 17 продукты получают в виде масел. В примерах 24 и 25 продукты выделяют в виде хлористоводородных солей.

В синтезах примеров 20 и 28 используют 2 моль-экв. дианиона дитиоциклопентанкарбонвой кислоты.

Примеры 29-34. Следующие соединения (табл.4) получают по методике примера 15, но используя в качестве исходных материалов подходящую циклоалкан- или циклоалкен-карбон-

вую кислоту вместо циклопентановой кислоты и вводят анион в реакцию с бензиловым эфиром 2-пропилпропановой кислоты или 2-(2-метоксиэтил)пропановой кислоты, в зависимости от необходимости.

Пример 35. Трет-бутиловый эфир 3-(1-карбоксициклопентил)пропановой кислоты.

К перемешиваемому раствору диизопрониламида лития (0,43 моль) в сухом тетрагидрофуране (300 мл) при -20°C в атмосфере азота добавляют циклопентанкарбовую кислоту (22,7 г, 0,20 моль). Раствор оставляют прогреться до комнатной температуры и спустя 2 ч охлаждают до -10°C и добавляют с помощью канюли к перемешиваемому раствору трет-бутил-3-бромпропионата (44,4 г, 0,21 моль) в тетрагидрофуране (100 мл). Результирующий раствор оставляют прогреться до комнатной температуры и выдерживают в течение ночи. Осторожно добавляют хлористоводородную кислоту (3 н., 250 мл), затем диэтиловый эфир (500 мл) и слои оставляют разделяться. Водный слой промывают диэтиловым эфиром (300 мл) и эфирные слои комбинировать, промывают водой (300 мл), осушают над сульфатом магния и упаривают с получением масла. Масло отбирают в диэтиловом эфире (300 мл) и промывают насыщенным раствором кислого карбоната натрия (3х100 мл), пока не будет удалена циклопентанкарбовая кислота. Диэтиловый эфирный раствор затем экстрагируют 10%-ным раствором карбоната натрия (4х150 мл), водную фазу отделяют, подкисляют 2 н. хлористоводородной кислотой и экстрагируют диэтиловым эфиром (3х200 мл). Диэтиловый эфирный слой отделяют, промывают водой (300 мл), сушат над сульфатом магния и упаривают с получением масла, которое легко кристаллизуется. Рекристаллизация из пентана дает бесцветное твердое вещество (10,4 г, 21%), т.пл. $78-81^{\circ}\text{C}$ (из пентана).

Найдено, %: С 64,70; Н 9,18.

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$.

Вычислено, %: С 64,44; Н 9,15.

Пример 36. Этиловый эфир 3-(1-карбоксициклопентил)пропановой кислоты получают по методике приме-

ра 35. исходя из этил-3-бромпропионата.

Найдено, %: С 61,91; Н 8,53.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$.

Вычислено, %: С 61,66; Н 8,47.

Пример 37. Бензиловый эфир 3-(1-карбоксициклопентил)пропановой кислоты получают из бензил-3-бромпропионата по методике примера 35 с получением бензинового эфира в виде масла.

Найдено, %: С 69,76; Н 7,18.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$.

Вычислено, %: С 69,55; Н 7,29.

Пример 38. Трет-бутиловый эфир 3-(1-карбоксициклопентил)-2-(метоксиметил)пропановой кислоты.

Раствор трет-бутил-3-(1-карбоксициклопентил)пропаноата (1,0 г, 4,13 ммоль) в сухом тетрагидрофуране добавляют к перемешиваемому раствору литийдиизопропиламида (9,29 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (50 мл) при -78°C в атмосфере азота. Спустя 0,5 ч добавляют хлорметилметиловый эфир (0,53 г, 6,58 ммоль) и смесь оставляют прогреться до комнатной температуры в течение 16 ч. Раствор выливают в воду, подкисляют до pH 3 2н. хлористоводородной кислотой и экстрагируют этилацетатом (3х50 мл). Органический слой отделяют, осушают над сульфатом магния и упаривают с получением бесцветного масла, которое хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью диэтилового эфира и дихлорметана (1:9 - 1:4 по объему). Упаривание подходящих фракций дает целевое соединение в виде бесцветного масла (0,78 г, 66%).

Найдено, %: С 62,75; Н 8,94.

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_5$.

Вычислено, %: С 62,91; Н 9,15.

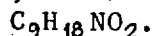
Примеры 39-69. Следующие соединения (табл.5) получают по методике примера 38, используя подходящий сложный эфир пропановой кислоты примера 35,36 или 37 и подходящее хлор-, бром-, иодо- или трифторметансульфонилкислотпроизводное формулы R_3X в качестве исходных материалов.

Пример 70. Гидрохлорид метилового эфира цис-5-амино-цис-2-этил-γ-1-циклогексанкарбовой кислоты.

5-Амино-2-этилбензойную кислоту (7,0 г, 42,37 ммоль) растворяют в горячем этаноле (120 мл) и воде (200 мл) и гидрируют при 45°C и 50 фунт/кв.

двойм (3,45 бар) над платиной (из PtO_2 , 1,0 г) в течение 2 сут. По прошествии 7 и 24 ч добавляют дополнительные количества катализатора (1,0 г). Фильтрование через авицел и упаривание под вакуумом дает твердое белое вещество, которое растворяют в воде и отбирают на катионообменной смоле ("Дау AG 50 W-X8"). Элюирование 0,5%-ным водным пиридином и упаривание под вакуумом дает сырую аминокислоту в виде белого твердого вещества (5,81 г). Растирание с горячим ацетоном для удаления небольших количеств исходного материала с последующей рекристаллизацией из смеси ацетона и воды, а затем из ацетонитрила и воды, дает цис-5-амино-цис-2-этил-г-1-циклогексанкарбоновую кислоту (3,4 г) в виде высокоплавкого белого твердого вещества.

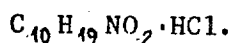
Найдено, %: C 63,02; H 10,28; N 8,13.



Вычислено, %: C 63,13; H 10,00; N 8,18.

Охлаждаемую на льду суспензию указанной кислоты (3,35 г, 19,56 ммоль) в метаноле (100 мл) перемешивают и насыщают хлористым водородом и результирующий раствор оставляют на ночь при комнатной температуре. Упаривание растворителя под вакуумом с последующим растиранием остатка с диэтиловым эфиром и рекристаллизация из смеси диэтилового эфира и метанола дает требуемый гидрохлорид метилового эфира в виде мелких белых кристаллов (3,57 г, 82%), т.пл. 200-201°C.

Найдено, %: C 53,86; H 9,05; N 6,14.

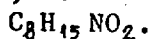


Вычислено, %: C 54,17; H 9,09; N 6,32.

Пример 71. Гидрохлорид метилового эфира цис-3-амино-цис-5-метил-г-1-циклогексанкарбоновой кислоты.

3-Амино-5-метилбензойную кислоту (7,2 г, 47,6 ммоль) гидрируют и обрабатывают по методике примера 70 с получением циклогексанкарбоновой кислоты (3,30 г, 44%) в виде высокоплавкого белого твердого вещества.

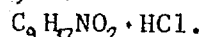
Найдено, %: C 60,81; H 9,67; N 8,80.



Вычислено, %: C 61,12; H 9,62; N 6,91.

Этерификация кислоты (3,17 г, 20,16 ммоль) хлористым водородом в метаноле по приведенной методике дает гидрохлорид метилового эфира в виде белого твердого вещества (3,35 г, 80%), т.пл. 172,5-173,5°C.

Найдено, %: C 52,36; H 8,63; N 6,62.

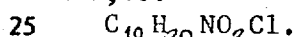


Вычислено, %: C 52,04; H 8,73; N 6,74.

Пример 72. Гидрохлорид этилового эфира цис-3-амино-цис-5-метил-г-1-циклогексанкарбоновой кислоты.

Этерификация цис-3-амино-цис-5-метил-г-1-циклогексанкарбоновой кислоты (2,0 г) этанолом и хлористым водородом дает гидрохлорид этилового эфира (1,4 г, 75%).

Найдено, %: C 51,23; H 8,52; N 7,13.

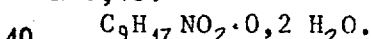


Вычислено, %: C 54,17; H 9,09; N 6,32.

Пример 73. Гидрохлорид метилового эфира цис-3-амино-цис-4-этил-г-1-циклогексанкарбоновой кислоты.

3-Амино-4-этилбензойную кислоту (14,0 г, 84,7 ммоль) гидрируют и обрабатывают по методике примера 70 с получением циклогексанкарбоновой кислоты (6,36 г, 43%) в виде легкового волокнистого белого твердого вещества, т.пл. >250°C.

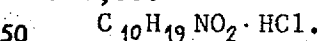
Найдено, %: C 61,83; H 9,80; N 8,13.



Вычислено, %: C 61,82; H 10,03; N 8,10.

Этерификация указанной кислоты (6,0 г, 35,04 ммоль) по методике примера 70 дает гидрохлорид метилового эфира в виде белого твердого вещества (7,02 г, 90%), т.пл. 161,5-162°C.

Найдено, %: C 53,79; H 9,13; N 6,33.



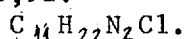
Вычислено, %: C 54,17; H 9,09; N 6,32.

Пример 74. Гидрохлорид этилового эфира цис-3-амино-цис-4-этил-г-1-циклогексанкарбоновой кислоты.

Этерификация цис-3-амино-цис-4-этил-г-1-циклогексанкарбоновой кислоты (2,5 г) этанолом и хлористым во-

дородом дает гидрохлорид этилового эфира (2,0 г, 75%).

Найдено, %: С 54,31; Н 9,53,
N 5,92.

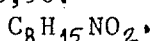


Вычислено, %: С 56,04; Н 9,41;
N 5,94.

П р и м е р 75. Гидрохлорид метилового эфира цис-3-амино-цис-4-метил-г-1-циклогексанкарбоновой кислоты.

3-Амино-4-метилбензойную кислоту (3,2 г, 21,2 ммоль) гидрируют и обрабатывают по методике примера 42, но без катионообменной хроматографии, с получением циклогексанкарбоновой кислоты (1,31 г, 39%) в виде белого твердого вещества, т.пл. 258-261°C (разл.).

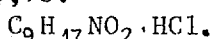
Найдено, %: С 61,03; Н 9,89;
N 8,90.



Вычислено, %: С 61,11; Н 9,62;
N 8,91.

Этерификация по методике примера 42 дает гидрохлорид метилового эфира в виде гигроскопичной пены (1,31 г, 87%).

Найдено, %: С 51,84; Н 8,99;
N 6,73.

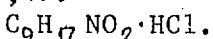


Вычислено, %: С 52,03; Н 8,73;
N 6,74.

П р и м е р 76. Гидрохлорид этилового эфира цис-3-аминоциклогексанкарбоновой кислоты.

Гидрохлорид цис-3-аминоциклогексанкарбоновой кислоты (5,25 г, 36,7 ммоль) этерифицируют этанолом и хлористым водородом описанным путем с получением гидрохлорида этилового эфира в виде белого твердого вещества (6,62 г, 87%), т.пл. 163-164°C.

Найдено, %: С 51,94; Н 8,73;
N 6,47.



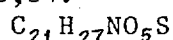
Вычислено, %: С 52,03; Н 8,73;
N 6,74.

П р и м е р 77. Пара-толуолсульфонат бензилового эфира цис-3-аминоциклогексанкарбоновой кислоты.

Гидрохлорид цис-3-аминоциклогексанкарбоновой кислоты (8,78 г, 49 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч с бензиловым спиртом (26,4 г, 0,24 моль) и моногидратом пара-толуолсульфокислоты (11,17 г, 0,59 моль) в толуоле (150 мл), используя ловушку Дина-Старка. После

охлаждения и добавления диэтилового эфира требуемый бензиловый эфир кристаллизуется в виде белого твердого вещества (18,68 г, 94%), т.пл. 148-150°C.

Найдено, %: С 62,21; Н 6,75;
N 3,34.

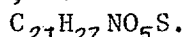


Вычислено, %: С 62,20; Н 6,71;
N 3,45.

П р и м е р 78. Пара-толуолсульфонат бензилового эфира цис-4-аминоциклогексанкарбоновой кислоты.

Этот сложный эфир получают из гидрохлорида цис-4-аминоциклогексанкарбоновой кислоты по методике примера 77 с 97%-ным выходом в виде белого твердого вещества, т.пл. 172-174°C.

Найдено, %: С 62,21; Н 6,61;
N 3,33.



Вычислено, %: С 62,20; Н 6,71;
N 3,45.

П р и м е р 79. Метиловый эфир, транс-3-амино-1-пропил-г-1-циклопентанкарбоновой кислоты.

а. 3-Циклопентенкарбоновую кислоту (7,5 г, 66,9 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (15 мл) каплями добавляют в атмосфере азота к перемешиваемому раствору диизопропиламида лития, полученного из диизопропиламида (19,7 мл, 0,14 моль) и н-бутиллития в гексане (2,5 мл, 56,2 мл, 0,14 моль) в сухом тетрагидрофуране (150 мл) при -60°C. Результирующую суспензию оставляют прогреться до комнатной температуры и затем перемешивают еще 1 ч, к концу которого получают прозрачный раствор. При -60°C каплями добавляют иодопропан (7,18 мл, 73,6 ммоль) и смесь еще раз оставляют прогреться до комнатной температуры, а затем перемешивают в течение ночи. Раствор охлаждают до 15°C добавляют воду, а затем 2 н. хлористоводородную кислоту до pH 3. Отделяют органический слой, а водную фазу дважды экстрагируют метилхлоридом. Скомбинированные органические экстракты промывают насыщенным солевым раствором, осушают (MgSO₄) и упаривают под вакуумом с получением сырого продукта, который хроматографируют на силикагеле (200 г), элюируя смесью этилацетата и гексана с получением 1-пропил-3-циклопентенкарбо-

вой кислоты (7,96 г, 77%) в виде гигроскопичного твердого вещества.

б. К перемешиваемому раствору указанного продукта (6,39 г, 41 ммоль) в четыреххлористом углероде (30 мл) каплями при 6–10°C добавляют бром (7,28 г, 45 ммоль) в четыреххлористом углероде (20 мл). Спустя 0,5 ч растворитель отгоняют при пониженном давлении и остающееся дибромпроизводное кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч 15 мин с карбонатом калия (6,8 г, 49 ммоль) в метилэтилкетоне (500 мл). Смесь фильтруют, упаривают до небольшого объема и остаток отбирают в эфире. Промывка водой, осушение ($MgSO_4$) и упаривание дает масло, которое хроматографируют на силикагеле (120 г). Градиентное элюирование при возрастании доли этилацетата в гексане (35:75 до 60:40 по объему) дает 6-эндобром-4-пропил-2-оксабицикло[2,2,1]гептан-3-он в виде бледно-оранжевого масла (8,79 г, 91%).

с. Бромолактон состава б (4,0 г, 17,2 ммоль) в абсолютном этаноле (35 мл) гидрируют при 50 фунт/кв. дюйм (3,45 бар) над оксидом магния (6,92 г, 0,172 моль) и 10%-ным палладием на угле (800 мг). Восстановление продолжают 40 ч, дополнительный катализатор (1,0 г) добавляют по прошествии 7 и 24 ч соответственно. Смесь фильтруют через авицел, растворитель отгоняют под вакуумом и остаток хроматографируют на силикагеле (150 г), элюируя возрастающими долями эфира в гексане с получением 4-пропил-2-оксабицикло[2,2,1]гептан-3-она в виде бесцветного масла (1,13 г, 42%).

д. Лактон со стадии с (1,13 г, 7,28 ммоль) кипятят с обратным холодильником в метаноле (30 мл), содержащем концентрированную серную кислоту (0,15 мл), в течение 1 ч 15 мин. Смесь упаривают до небольшого объема и остаток делят между эфиром и водой. Органическую фазу промывают водой, осушают над сульфатом магния и упаривают при пониженном давлении с получением метилового эфира цис-3-гидрокси-1-пропил-γ-1-циклопентанкарбоновой кислоты в виде бесцветного масла (0,94 г, 70%).

е. Пара-толуолсульфонилхлорид (1,43 г, 7,5 ммоль) добавляют порциями к охлаждаемому льдом раствору гидроксиэфира со стадии д (930 мг,

5 ммоль) в пиридине (10 мл). Смесь оставляют на ночь постепенно прогреться до комнатной температуры и спустя 18 ч выливают в ледяную воду. Смесь экстрагируют эфиром, причем органический экстракт промывают последовательно 1 н. хлористоводородной кислотой, водой, насыщенным бикарбонатом натрия и водой. Осушение ($MgSO_4$) и упаривание под вакуумом дает масло, которое хроматографируют на силикагеле (80 г), элюируя смесью этилацетата и гексана с получением требуемого 3-пара-толуолсульфонилпроизводного (1,5 г, 89%). Это соединение (1,45 г, 4,3 ммоль) кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч с азидом натрия (1,11 г, 17 ммоль) в метаноле (20 мл) и воде (10 мл). Основной объем метанола отгоняют под вакуумом и остаток экстрагируют метилхлоридом.

Органический экстракт промывают водой, осушают ($MgSO_4$) и упаривают под вакуумом с получением масла, которое хроматографируют на силикагеле (40 г). Градиентное элюирование смесью этилацетата и гексана дает метиловый эфир транс-3-азидо-1-пропил-γ-1-циклопентанкарбоновой кислоты в виде бесцветного масла (0,79 г, 89%).

ф. Азид со стадии е (730 мг, 3,4 ммоль) в метаноле (25 мл) гидрируют 4 ч при давлении 50 фунт/кв. дюйм (3,45 бар) над 10%-ным палладием на угле (80 мг). Смесь фильтруют через короткую колонку с авицелом и упаривают под вакуумом с получением требуемого целевого амина (619 мг, 97%) в виде бледно-желтого гигроскопического масла.

Найдено, %: С 54,93; Н 9,59;

45 Н 5,79.

$C_{10}H_{19}NO_2 \cdot 2H_2O$.

Вычислено, %: С 54,27; Н 10,47;

Н 6,33.

Пример 80 Метиловый эфир транс-3-амино-цис-4-4-гидрокси-1-пропил-γ-1-циклопентанкарбоновой кислоты.

а. 6-Эндо-бром-4-пропил-2-оксабицикло[2,2,1]гептан-3-он из примера 79 б. (2,0 г, 8,6 ммоль) кипятят с обратным холодильником в метаноле (30 мл), содержащем концентрированную серную кислоту (0,15 мл), в течение 1 ч 15 мин. Смесь упаривают

до небольшого объема и остаток делят между эфиром и водой. Органический экстракт промывают водой, осушают (MgSO_4) и упаривают при пониженном давлении с получением метилового эфира цис-3-бром-цис-4-гидрокси-1-пропил-г-1-циклопентанкарбоновой кислоты в виде масла (2,18 г, 98%).

б. Продукт со стадии а (2,14 г, 8,1 ммоль) кипятят с обратным холодильником с азидом натрия (2,10 г, 32,3 ммоль) в метаноле (25 мл) и воде (15 мл). Спустя 48 ч добавляют еще одну порцию азиды натрия (1,0 г) и реакцию продолжают в течение 4 сут. Основной объем метанола удаляют упариванием под вакуумом и остаток экстрагируют метиленхлоридом. Экстракт промывают водой, осушают (MgSO_4) и упаривают под вакуумом с получением масла, которое хроматографируют на силикагеле (100 г). Градиентное элюирование с увеличением доли этилацетата в гексане дает метиловый эфир транс-3-азидо-цис-4-гидрокси-1-пропил-г-1-циклопентанкарбоновой кислоты в виде бесцветного масла (1,24 г, 68%).

с. Азид со стадии б восстанавливают по методике примера 79 f с получением требуемого аминокислоты в виде масла (1,06 г, 98%).

Найдено, %: С 58,14; Н 9,32;
N 6,31.

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$

Вычислено, %: С 58,37; Н 9,55;
N 6,81.

Пример 81. Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метоксиэтил)пропановой кислоты.

Гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (1,15 г, 6 ммоль) добавляют к охлаждаемой на льду перемешиваемой смеси бензильного эфира 3-(1-карбоксициклопентил)-2-2(2-метоксиэтил)пропановой кислоты (1,0 г, 3 ммоль), п-толуолсульфоната бензильного эфира цис-4-амино-циклогексанкарбоновой кислоты (1,21 г, 3 ммоль), 1-гидроксибензотриазола (405 мг, 3 ммоль) и метилморфолина (910 мг, 9 ммоль) в сухом метиленхлориде (30 мл). Спустя 0,5 ч смеси дают возможность достигать комнатной температуры и перемешивают 18 ч. Растворитель отгоняют под вакуумом и остаток делят между эфиром и водой. Органический экстракт промывают после-

довательно водой, 2 н. хлористоводородной кислотой, водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия и водой. Осушение (MgSO_4) и упаривание под вакуумом дает масло (1,6 г), которое хроматографируют на силикагеле (110 г), элюируя смесью эфира и гексана (1:1 по объему) с получением требуемого сложного диэфира в виде бесцветного масла (1,12 г, 67%).

Найдено, %: С 72,07; Н 8,00;
N 2,52.

$\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{NO}_6$

Вычислено, %: С 72,10; Н 7,89;
N 2,55.

Примеры 82-159. Следующие соединения (табл. 6-8), в которых R_{13} и R_{14} являются каждый C_1 - C_6 -алкилом или бензилом, получают по общей методике примера 81 исходя из подходящего производного глутаровой кислоты примеров 15-69, соединяемого с подходящим амином. Продукты получают в виде камедей и масел. Стереохимия циклоалкановых заместителей R_2 и CO_2R_4 приведена относительно 1-карбамоильного заместителя.

Пример 160. Трет-бутиловый эфир 3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-этилтиометилпропановой кислоты.

а. Дилитио-дианион циклопентанкарбоновой кислоты, полученный из циклопентанкарбоновой кислоты (2,58 г) по методике примера 15 в тетрагидрофуране (100 мл), обрабатывают хлоридом цинка (1,85 г) при комнатной температуре в течение 30 мин, затем трет-бутил-2-бромометилпропеноатом (5,0 г) при -78°C . Реакционную смесь обрабатывают и продукт очищают описанным путем с получением трет-бутилового эфира 3-(1-карбоксициклопентил)-2-метанпропановой кислоты в виде масла (5,1 г, 89%).

Найдено, %: С 66,16; Н 8,89.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$

Вычислено, %: С 66,11; Н 8,72.

б. Соединение указанной кислоты (4,96 г) с этиловым эфиром цис-4-амино-циклогексанкарбоновой кислоты (4,06 г) по методике примера 81 дает трет-бутиловый эфир 3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-метилпропановой кислоты в виде масла (6,2 г, 78%).

Найдено, %: С 67,94; Н 9,35;
N 3,54.

$C_{23}H_{37}NO_5$.

Вычислено, %: С 67,78; Н 9,15;
N 3,44.

с. Указанный сложный диэфир (1,38 г, 3,4 ммоль) обрабатывают чистым этантиолом (0,375 мл, 5,1 ммоль) и гидроксидом N-бензил-триметиламмония (7 капель). Спустя 5 сут в атмосфере азота смесь растворяют в диэтиловом эфире, промывают разбавленной хлористоводородной кислотой, разбавленным бикарбонатом натрия и водой, осушают (Na_2SO_4) и растворитель отгоняют с получением желтого масла (1,09 г). Хроматография на силикагеле смесью диэтилового эфира и дихлорметана дает целевой продукт в виде масла (0,51 г, 32%).

Найдено, %: С 64,23; Н 9,14;
N 2,98.

$C_{25}H_{43}NO_5$

Вычислено, %: С 63,93; Н 8,23;
N 2,98.

Пример 161. Трет-бутиловый эфир 3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-этилсульфонилметилпропановой кислоты.

Мета-хлорпербензойную кислоту (0,36 г, 2,09 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутилового эфира 3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-этилтиометилпропановой кислоты (0,49 г, 1,04 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C. Раствор перемешивают при комнатной температуре 16 ч, затем добавляют еще порцию мета-хлорпербензойной кислоты (0,36 г) и раствор перемешивают еще 24 ч. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (25 мл), промывают разбавленным бикарбонатом натрия, водой и рассолом, осушают (Na_2SO_4) и растворитель отгоняют. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью диэтилового эфира и дихлорметана с получением целевого сульфона в виде белого кристаллического твердого вещества (0,33 г, 73%).

Найдено, %: С 59,49; Н 8,73;
N 2,64.

$C_{25}H_{43}NO_7$.

Вычислено, %: С 59,85; Н 3,64;
N 2,79.

Пример 162. Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-карбоксиэтил)пропановой кислоты.

Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(трет-бутоксикарбонил)этилпропановой кислоты (3,72 г, 6 ммоль) растворяют в трифторуксусной кислоте (35 мл) и хранят при 0°C в течение 24 ч. Реакционную смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу промывают водой, осушают (Na_2SO_4) и упаривают под вакуумом. Остаток кристаллизуют из смеси диэтилового эфира и гексана с получением белого твердого вещества (1,98 г), которое рекристаллизуют из диэтилового эфира с получением целевой кислоты в виде белого твердого вещества (1,43 г, 42%), т.пл. 103-104°C.

Найдено, %: С 70,16; Н 7,47;
N 2,45.

$C_{33}H_{41}NO_7$.

Вычислено, %: С 70,31; Н 7,33;
N 2,49.

Пример 163. Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-изопропилкарбамоилэтил)пропановой кислоты.

Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-карбоксиэтил)пропановой кислоты (0,41 г, 0,73 ммоль) растворяют в сухом дихлорметане (20 мл) и обрабатывают последовательно при комнатной температуре гидрохлоридом 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (0,28 г, 1,46 ммоль), N-метилморфолином (0,22 г, 2,18 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазолом (0,10 г, 0,74 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляют изопропиламин (0,065 г, 94 ммоль) и смесь перемешивают 18 ч при комнатной температуре в атмосфере азота.

Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и органическую фазу промывают по очереди водой, разбавленной хлористоводородной кислотой и водным кислым карбонатом натрия, осушают (Na_2SO_4) и упаривают под вакуумом с получением масла (0,46 г). Хроматография в колонке на силикагеле при элюировании смесями дихлорметана и диэтилового эфира/дихлорметана дает целевое производное пропановой кислоты в виде масла (0,09 г, 20%). Rf 0,65 (силикагель, метанол, дихлорметан 1:9).

Примеры 164-169. Следующие соединения (табл.9) получают по методике примера 163 при использовании подходящего амина. Продукты выделяют в виде камедей.

Пример 170. Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-карбамоилэтил)пропановой кислоты.

Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-{2-[(2,4-диметоксифенил)метилкарбамоил]этил}пропановой кислоты (пример 164) (0,37 г, 0,52 ммоль) растворяют в трифторуксусной кислоте (10 мл). После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре темно-розовую реакционную смесь выливают в ледяную воду, которую подщелачивают кислым карбонатом натрия и экстрагируют дихлорметаном. Скомбинированные экстракты осушают (Na_2SO_4) и упаривают под вакуумом. Остаток очищают хроматографией в колонке на силикагеле при элюировании смесями дихлорметан/диэтиловый эфир и метанол/дихлорметан с получением целевого сложного эфира (110 мг, 38%). Rf 0,25 (силикагель, этилацетат).

Пример 171. Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(бутаноиламино)пропановой кислоты.

Раствор бензинового эфира 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(трет-бутоксикарбониламино)-пропановой кислоты (0,71 г, 1,2 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) при 0°C насыщают газообразным хлористым водородом. Спустя 2 ч при комнатной температуре растворитель отгоняют под вакуумом и результирующий остаток растворяют в сухом дихлорметане (30 мл). Триэтиламин (0,16 мл, 5,9 ммоль) добавляют при 0°C, затем бутаноилхлорид (0,18 мл, 1,8 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при комнатной температуре добавляют дополнительное количество бутаноилхлорида (0,18 мл, 1,8 ммоль) и перемешивание продолжают 0,75 ч. Реакционную смесь промывают по очереди разбавленными водным бикарбонатом натрия, 1 н. раствором гидроксида натрия и водой, осушают (Na_2SO_4) и растворитель отгоняют под

вакуумом. Сырой продукт очищают хроматографией в колонке на силикагеле, элюируя смесями диэтиловый эфир/дихлорметан, с последующей препаративной тонкослойной хроматографией (проявление 10%-ным метанолом-дихлорметаном) с получением целевого амида (0,15 г, 22%). Rf 0,7 (силикагель, метанол, дихлорметан 1:9).

Пример 172. Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метилсульфонилэтил)пропановой кислоты.

Мета-хлорпербензойную кислоту (0,17 г, 80%) добавляют к раствору 2-(2-метилтиозетил)-3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонилциклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты (0,2 г) в дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивают 3 сут. Смесь упаривают до сухого остатка при пониженном давлении и остаток делят между эфиром и водным кислым карбонатом натрия (5%). Органическую фазу осушают (Na_2SO_4) и упаривают при пониженном давлении с получением сырого продукта в виде масла (0,2 г). Хроматография на силикагеле при элюировании смесью гексана и этилацетата (1:3) дает сульфид в виде масла (0,15 г).

Найдено, %: С 60,20; Н 7,60; N 2,48.

$\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{S}$.

Вычислено, %: С 60,74; Н 7,83; N 2,53.

Пример 173. Трет-бутиловый эфир 2-(карбоксиметил)-3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты.

Трет-бутиловый эфир 2-(бензилоксикарбонилметил)-3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты (3,50 г, 6,45 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (100 мл) и перемешивают с 5%-ным палладием на угле в качестве катализатора (200 мг) при комнатной температуре под давлением водорода 50 фунт/кв.дюйм (3,5 бар). Спустя 36 ч катализатор удаляют фильтрованием и растворитель отгоняют с получением продукта в виде бесцветного масла (2,8 г, 96%).

Найдено, %: С 63,28; Н 8,70; N 3,20.

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_7$.

Вычислено, %: С 63,55; Н 8,67;
N 3,09.

Пример 174. Трет-бутиловый эфир 3- $\{1-[(\text{цис-4-этоксикарбонил-циклогексил}) \text{карбамоил}] \text{циклопентил}\}-2-(\text{морфолинокарбонилметил})$ пропановой кислоты.

Трет-бутиловый эфир 2-(карбоксиметил)-3- $\{1-[(\text{цис-4-этоксикарбонил-циклогексил}) \text{карбамоил}] \text{циклопентил}\}$ пропановой кислоты (1,0 г, 2,21 ммоль) добавляют к раствору морфолина (230 мг, 2,65 ммоль), хлористоводородной соли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (845 мг, 4,41 ммоль) гидрата 1-гидроксibenзотриазола (675 мг, 4,41 ммоль) и триэтиламина (893 мг, 8,84 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре. Спустя 4 сут растворитель отгоняют и остаток отбирают в этилацетате (50 мл) и промывают 1 н. хлористоводородной кислотой (50 мл), водой (50 мл) и насыщенным раствором кислого карбоната натрия (50 мл). Органический слой отделяют, осушают над сульфатом магния и упаривают с получением оранжевого масла. Хроматография на силикагеле при элюировании диэтиловым эфиром, затем этилацетатом, дает целевой продукт в виде желтой пены (790 мг, 68%).

Найдено, %: С 64,63; Н 9,09;
N 5,23.

$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_7$.

Вычислено, %: С 64,34; Н 8,87;
N 5,36.

Пример 175. Трет-бутиловый эфир 3- $\{1[(\text{цис-4-этоксикарбонил-циклогексил}) \text{карбамоил}] \text{циклопентил}\}-2-(2\text{-метоксиэтил}) \text{карбамоилметил}\}$ пропановой кислоты.

По методике примера 174 с использованием 2-метоксиэтиламина вместо морфолина получают целевой продукт в виде бледно-желтого масла (740 мг, 66%).

Найдено, %: С 63,77; Н 9,32;
N 5,28.

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_7$.

Вычислено, %: С 63,50; Н 9,08;
N 5,49.

Пример 176. Трет-бутиловый эфир 2-(2-ацетонил)-3- $\{1-[(\text{цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил}) \text{карбамоил}] \text{циклопентил}\}$ пропановой кислоты.

Трет-бутиловый эфир 3- $\{1-[(\text{цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил}) \text{карбамоил}] \text{циклопентил}\}$ пропановой кислоты

моил]циклопентил}-2-(2-пропенил)пропановой кислоты (400 мг, 0,80 ммоль) растворяют в смеси воды (0,7 мл) и диметилформамида (5 мл) и перемешивают с дихлоридом палладия (15 мг) и хлоридом меди (II) (25 мг) при 60°C в течение 18 ч при одновременном пробуживании воздуха через раствор. Раствор охлаждают, добавляют диэтиловый эфир (20 мл) и 1 н. хлористоводородную кислоту (20 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют дополнительно диэтиловым эфиром (20 мл), а органические слои комбинируют, осушают над сульфатом магния, упаривают и остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью диэтилового эфира и пентана (2:1 по объему). Подходящие фракции комбинируют и упаривают с получением целевого продукта в виде бледно-желтого масла (210 мг, 51%). Rf 0,2 (силикагель, диэтиловый эфир, гексан 2:1).

Пример 177. Трет-бутиловый эфир 2-(2-ацетонил)-3- $\{1-[(\text{цис-4-этоксикарбонил-циклогексил}) \text{карбамоил}] \text{циклопентил}\}$ пропановой кислоты.

3- $\{1[(\text{цис-4-этоксикарбонил-циклогексил}) \text{карбамоил}] \text{циклопентил}\}-2-(2\text{-пропенил})$ пропановую кислоту окисляют по методике примера 176 с получением целевого продукта.

Найдено, %: С 66,00; Н 9,16;

N 3,15.

$\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_6$.

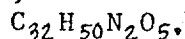
Вычислено, %: С 66,49; Н 9,15;
N 3,10.

Пример 178. Трет-бутиловый эфир 2-(2-N-бензиламинопропил)-3- $\{1-[(\text{цис-4-этоксикарбонил-циклогексил}) \text{карбамоил}] \text{циклопентил}\}$ пропановой кислоты. Диастереомеры А и В.

Трет-бутиловый эфир 2-(2-ацетонил)-3- $\{1-[(\text{цис-4-этоксикарбонил-циклогексил}) \text{карбамоил}] \text{циклопентил}\}$ пропановой кислоты (1,00 г, 2,2 ммоль) растворяют в метаноле (20 мл) и обрабатывают последовательно бензиламином (1,5 мл, 13,8 ммоль), 5 н. метанольным хлористым водородом (0,8 мл) и цианоборогидридом натрия (0,14 г, 2,2 ммоль) и добавляют молекулярные сита 3А (10). Раствор черного цвета 16 ч перемешивают при комнатной температуре. Добавляют дополнительное количество цианоборогидрида натрия (0,23 г, 3,7 ммоль) и pH раствора доводят до 7 добавлением 5 н. мета-

нольного хлористого водорода и бензиламина. Спустя 16 ч растворитель удаляют под вакуумом и остаток делят между этилацетатом и 1М водным карбонатом натрия. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (4x50 мл) при использовании хлорида натрия для диспергирования эмульсий. Органические фазы осушают ($MgSO_4$) и упаривают с получением оранжевого масла (4 г). Очистка хроматографией в колонке на силикагеле при элюировании смесями этилацетат/гексан дает два целевых диастереомера. Диастереомер А (490 мг, 41%) Rf 0,41 (силикагель, метанол, этилацетат 5:95).

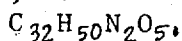
Найдено, %: С 70,52; Н 9,52;
N 5,62.



Вычислено, %: С 70,81; Н 9,29;
N 5,16.

Диастереомер В (650 мг, 54%). Rf 0,27 (силикагель, метанол, этилацетат 5:95).

Найдено, %: С 70,75; Н 9,92;
N 5,49.

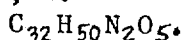


Вычислено, %: С 70,81; Н 9,92;
N 5,16.

Пример 179. Трет-бутиловый эфир 2-(1-N-бензиламинопропил)-3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты.

Целевое соединение получают из трет-бутилового эфира 2-пропионил-3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты по методике примера 178 с получением масла.

Найдено, %: С 70,96; Н 9,47;
N 5,22.



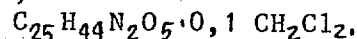
Вычислено, %: С 70,81; Н 9,29;
N 5,16.

Пример 180. Трет-бутиловый эфир 2-этиламинотетил-3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты.

Трет-бутиловый эфир 2-(N-бензил-N-этиламинотетил)-3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты (3,38 г, 6,2 ммоль) растворяют в этаноле (70 мл) и гидрируют при 30 фунт/кв. дюйм (2 бар) над 20%-ным гидроксидом палладия на угле при комнатной тем-

пературе в течение 16 ч. Катализатор удаляют фильтрованием через слой арбацелла и фильтрат упаривают под вакуумом. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесями метанол/дихлорметан с получением целевого соединения в виде масла (2,35 г, 83%).

Найдено, %: С 65,51; Н 9,57;
N 6,14.



Вычислено, %: С 65,37; Н 9,66;
N 6,08.

Примеры 181-185. Следующие примеры (табл.10) проводят по общей методике примера 180, исходя из подходящего N-бензиламина в примерах 181-183 и подходящего N,N-дибензиламина в примерах 184 и 185.

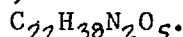
Пример 186. Трет-бутиловый эфир 2-амино-3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты.

Трет-бутиловый эфир 2-бензилоксикарбониламино-3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты (8,11 г, 15 ммоль) в 10%-ном водном этаноле (320 мл) гидрируют при 30 фунт/кв. дюйм (2 бар) в течение 4 ч над 10%-ным палладием на угле. Катализатор удаляют фильтрованием и фильтрат упаривают под вакуумом. Остаток разделяют азеотропной дистилляцией с дихлорметаном (3x50 мл) и осушают с получением сырого целевого соединения в виде смолы (6,86 г). Rf 0,6 (силикагель:метанол, дихлорметан 5:95).

Пример 187. Трет-бутиловый эфир 2-амино-3-{1-[(цис-3-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты.

Гидрирование трет-бутилового эфира 2-бензилоксикарбониламино-3-{1-[(цис-3-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты по приведенной методике дает целевой амин в виде смолы.

Найдено, %: С 64,75; Н 9,35;
N 6,36.



Вычислено, %: С 64,36; Н 9,33;
N 6,82.

Пример 188. Трет-бутиловый эфир 2-бензолсульфонамидо-3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты.

Трет-бутиловый эфир 2-амино-3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты (0,605 г, 1,48 ммоль) растворяют в сухом дихлорметане (25 мл) и обрабатывают при 0°C триэтиламино-

5 (0,45 г, 4,4 ммоль) и бензолсульфонилхлоридом (0,24 мл, 1,84 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота дихлорметан удаляют под вакуумом, остаток отбирают в диэтиловом эфире (25 мл), промывают разбавленной хлористоводородной кислотой, раз-

10 бавленным кислым карбонатом натрия и водой, сушат (Na_2SO_4) и растворитель упаривают под вакуумом с получением сырого продукта. Очистка хроматографией в колонке на силикагеле при элюировании смесями диэтилового эфира/дихлорметана дает чистое целевое соединение в виде белой пены (0,60 г, 74%).

Найдено, %: С 61, 38; Н 7,85;
N 5,06.

$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$.

Вычислено, %: С 61,06; Н 7,69;
N 5,09.

Примеры 189-213. Следующие соединения (табл.11) получают по общей методике примера 188 исходя из подходящего амина и вводят в реакцию с подходящим сульфонилхлоридом с получением сульфонамидных продуктов или с хлорангидридом кислоты, изоцианатом, хлорформатом или N-(арил-оксикарбонилокси) сукцинимидом с получением амидных, мочевиновых, алкоксикарбониламино- или аралкилоксикарбониламино-продуктов соответственно. Продукты являются сложными эфирами цис-3-или цис-4-циклогексанкарбон-

вой кислоты.

Пример 214. Трет-бутиловый эфир 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(4-гидроксibuтил)пропановой кислоты.

Трет-бутиловый эфир 2-(4-бензилоксибутил)-3-(1-карбоксициклопентил)пропановой кислоты (1 г, 2,48 ммоль) растворяют в этаноле (35 мл), перемешивают при комнатной температуре с 5%-ным палладием на угле в качестве катализатора (250 мг) под давлением водорода 50 фунт/кв.дюйм (3,45 бар). Спустя 3 ч катализатор удаляют фильтрованием и растворитель отгоняют. Остаток растворяют в дихлорметане (40 мл)

и добавляют п-толуолсульфатную соль бензилового эфира цис-4-амино-циклогексанкарбонической кислоты (1,5 г, 3,70 ммоль), гидрохлоридную соль 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (1,22 г, 6,37 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола гидрат (0,97 г, 6,34 ммоль) и триэтиламин (1,28 г, 12,65 ммоль). Спустя 3 сут при комнатной температуре растворитель отгоняют и остаток растворяют в этилацетате (50 мл). Раствор промывают водой (50 мл), 1н. хлористоводородной кислотой (50 мл), водой (50 мл), осушают над сульфатом магния и растворитель отгоняют. Остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (1:1 по объему), и подходящие фракции комбинируют и упаривают с получением целевого продукта в виде бледно-оранжевого масла (912 мг, 61%).

Найдено, %: С 70,29; Н 8,94;
N 2,64.

$\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{NO}_6$.

Вычислено, %: С 70,05; Н 9,08;
N 2,59.

Пример 215. Трет-бутиловый эфир 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(4-пентаноилоксибутил)пропановой кислоты.

Валерилхлорид (0,2 мл, 1,98 ммоль) добавляют каплями к перемешиваемому, охлаждаемому на льду раствору трет-бутилового эфира 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(4-гидроксibuтил)пропановой кислоты (0,7 г, 1,32 ммоль) в сухом пиридине (5 мл). Смесью оставляют стоять на ночь при комнатной температуре и добавляют лед, pH доводят до 3 добавлением 2н. хлористоводородной кислоты и смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Органический экстракт осушают (Na_2SO_4) и упаривают с получением смолы, которую хроматографируют на силикагеле при элюировании гексаном, содержащим возрастающие доли диэтилового эфира, с получением целевого продукта в виде смолы.

Найдено, %: С 70,06; Н 8,91;
N 2,58.

$\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{NO}_7$.

Вычислено, %: С 70,44; Н 9,03;
N 2,28.

Пример 216. Трет-бутиловый эфир 2-(4-азидобутил)-3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты.

Трет-бутиловый эфир 2-(4-бромобутил)-3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты (3,1 г, 5,24 ммоль) добавляют к раствору тетраметилгуанидинийазида (1,4 г, 8,86 ммоль) и иодида калия (60 мг) в хлороформе (60 мл). Раствор нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 3 сут и затем промывают водой (2x50 мл), осушают над сульфатом магния и растворитель отгоняют с получением продукта в виде желтого масла (2,9 г, 100%).

Найдено, %: С 66,86; Н 8,40; N 9,85.

$C_{31}H_{46}N_4O_5$.

Вычислено, %: С 67,12; Н 8,36; N 10,10.

Пример 217. 3-{1-[(цис-4-карбокси-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метоксиэтил)пропановая кислота.

Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метоксиэтил)пропановой кислоты (1,08 г) в абсолютном этаноле (30 мл) и воде (20 мл) гидрируют при комнатной температуре над 5%-ным палладием на угле в качестве катализатора (200 мг) при давлении 30 фунт/кв.дюйм в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через короткую колонку с авицелом и растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток отбирают в 1 н. гидроксиде натрия (4 мл) и промывают эфиром. Водный слой подкисляют 2 н. хлористоводородной кислотой и экстрагируют метиленхлоридом. Органические экстракты промывают водой. Осушают ($MgSO_4$) и упаривают при пониженном давлении с получением требуемой дикислоты в виде белой пены (620 мг, 83%).

Найдено, %: С 60,07; Н 7,64; N 4,07.

$C_{19}H_{31}NO_6 \cdot 0,05 CH_2Cl_2 \cdot 0,5 H_2O$.

Вычислено, %: С 59,89; Н 8,46; N 3,67.

Примеры 218-231. Следующие соединения (табл. 12 и 13) получают по методике примера 217 исходя из подходящего дибензилового эфира.

Примеры 235-238. Следующие соединения (табл. 14 и 15) получают по методике примера 217 исходя из подходящего моно- или дибензилового эфира.

Пример 241. Трет-бутиловый эфир 3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-{3-(N-метилкарбамоил)фенилметил}пропановой кислоты.

Трет-бутиловый эфир 3-{1-[(цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-{3-(бензилоксикарбонил)фенилметил}пропановой кислоты (370 мг, 0,60 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (30 мл) и перемешивают с 5% палладия на угле в качестве катализатора (50 мг) в атмосфере водорода при 50 фунт/кв.дюйм (3,45 бар) в течение 5 ч. Добавляют еще катализатор (50 мг) и гидрирование продолжают 48 ч. Катализатор удаляют фильтрованием и растворитель отгоняют с получением желтого масла. Хроматография на силикагеле при элюировании смесью метанола и этилацетата (1:4 - 1:1 по объему) дает бесцветное масло. Масло (240 мг) добавляют к раствору гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида (170 мг, 0,91 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (140 мг, 0,91 ммоль), триэтиламина (182 мг, 1,80 ммоль) и метиламина гидрохлорида (31 мг, 0,45 ммоль) в сухом метиленхлориде (20 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре 6 сут. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток делят между этилацетатом и водой. Водный слой подкисляют 2 н. хлористоводородной кислотой, отделяют и экстрагируют трижды этилацетатом. Органические фракции комбинируют и промывают последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом. Осушение ($MgSO_4$) и упаривание при пониженном давлении дает желтое масло, которое хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью этилацетата и пентана (1:1 по объему). Азеотропная перегонка с метиленхлоридом дает целевой амид в виде бесцветного масла (200 мг, 80%).

Найдено, %: С 67,58; Н 8,80; N 5,22.

$C_{31}H_{46}N_2O_6 \cdot 1/8 CH_2Cl_2$.

Вычислено, %: С 67,57; Н 8,42;
N 5,06.

Пример 242. 3- $\{1-[(\text{Цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил}]циклопентил\}-2-(\text{метоксиметил})$ пропановая кислота.

Трет-бутиловый эфир 3- $\{1-[(\text{цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил}]циклопентил\}-2-(\text{метоксиэтил})$ пропановой кислоты (483 мг, 0,96 ммоль) растворяют в сухой трифторуксусной кислоте (5 мл) при 0°C. По прошествии 18 ч растворитель отгоняют и результирующее масло подвергают азеотропной перегонке с дихлорметаном (4x20 мл). Масло отбирают в дихлорметане (50 мл) и промывают водой (7x50 мл) до нейтральности смывок. Органический раствор осушают над сульфатом магния и растворитель отгоняют с получением бесцветного масла (415 мг, 97%).

Найдено, %: С 65,07; Н 7,66;
N 3,05.

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_6 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$.

Вычислено, %: С 65,41; Н 8,01;
N 3,05.

Примеры 243-314. Следующие соединения (табл. 16 и 17) получают по методике примера 242 исходя из подходящего сложного эфира формулы (IV), где R₁₃ - трет-бутил. Соединения представляют собой сложные эфиры цис-3- и цис-4-циклогексан-карбонной кислоты.

Пример 315. 3- $\{1-[(\text{Цис-4-карбокси-циклогексил)карбамоил}]циклопентил\}-2-(\text{метоксиметил})$ пропановая кислота.

3- $\{1-[(\text{Цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил}]циклопентил\}-2-(\text{метоксиметил})$ пропановую кислоту (390 мг, 0,88 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (25 мл) и воде (10 мл) и перемешивают с 5%-ным палладием на угле в качестве катализатора (100 мг) в атмосфере водорода при 50 фунт/кв.дюйм (3,45 бар) в течение 3,5 ч. Катализатор удаляют фильтрованием и растворитель отгоняют с получением желтой смолы. Остаток отбирают в этилацетате (50 мл) и экстрагируют в насыщенный раствор кислого карбоната натрия (3x20 мл). Водный слой отделяют, подкисляют 2 н. хлористоводородной кислотой и экстрагируют этилацетатом (2x50 мл). Органический слой отделяют, осушают

над сульфатом магния, растворитель отгоняют и остаток перегоняют азеотропно с дихлорметаном, получая целевые продукты в виде бесцветной пены (264 мг, 85%).

Найдено, %: С 59,02; Н 7,89;
N 3,73.

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_6 \cdot 0,15 \text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Вычислено, %: С 59,21; Н 8,02;
N 3,80.

Примеры 316-321. Следующие соединения (табл. 18) получают по методике примера 315 исходя из подходящего сложного эфира. Продукты представляют собой цис-3- и цис-4-циклогексанкарбонные кислоты.

Пример 322. 3- $\{1-[(\text{Цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил}]циклопентил\}-2-(\text{циклогексил})$ пропановая кислота.

3- $\{1-[(\text{Цис-4-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил}]циклопентил\}-2-(\text{циклогекс-2-енил})$ пропановую кислоту (185 мг, 0,441 ммоль) растворяют в абсолютном этаноле (50 мл) и гидрируют под давлением 50 фунт/кв.дюйм (3,45 бар) над катализатором - 5%-ным палладием на угле (10 мг). Раствор фильтруют и растворитель отгоняют с получением целевого соединения в виде бесцветной смолы (180 мг, 97%).

Найдено, %: С 65,56; Н 9,05;
N 3,31.

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

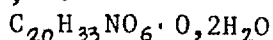
Вычислено, %: С 65,57; Н 9,39;
N 3,18.

Пример 323. 3- $\{1-[(\text{Цис-4-карбокси-циклогексил)карбамоил}]циклопентил\}-2-(2-\text{этоксиэтил})$ пропановая кислота.

3- $\{1-[(\text{Цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил}]циклопентил\}-2-(2-\text{этоксиэтил})$ пропановую кислоту (225 мг, 0,476 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане (20 мл), этаноле (4 мл) и воде (6 мл) и обрабатывают 1 н. раствором гидроксида натрия (2,4 мл, 2,4 ммоль). По прошествии 20 ч при комнатной температуре раствор упаривают до половинного объема, разбавляют водой (20 мл) и промывают диэтиловым эфиром. Водный слой отделяют, подкисляют 2н. хлористоводородной кислотой и экстрагируют этилацетатом (3x20 мл). Этилацетатный слой отделяют, осушают над сульфатом магния и растворитель отгоняют с получением

целевого продукта в виде бесцветной пены (161 мг, 88%).

Найдено, %: С 61,89; Н 8,29;
N 3,62.



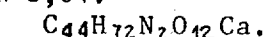
Вычислено, %: С 62,06; Н 8,69;
N 3,62.

Примеры 324-391. Следующие соединения (табл. 19 и 20) получают по методике примера 323 исходя из подходящего сложного эфира.

Пример 392. Кальциевая соль 3-{1-[(цис-3-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(4-гидроксипропановой кислоты).

3-{1-[(цис-3-этоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(4-бензилоксибутил)пропановую кислоту (742 мг, 1,48 ммоль) растворяют в абсолютном этаноле (10 мл), содержащем 10%-ный палладий на угле (74 мг) в качестве катализатора, и смесь гидрируют под давлением 50 фунт/кв. дюйм (3,45 бар) в течение 20 ч при комнатной температуре. Добавляют еще катализатор (70 мг) и смесь гидрируют еще 4,5 ч при тех же условиях. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют под вакуумом и остаток азеотропно перегоняют шестикратно с дихлорметаном. Сырой продукт отбирают в этилацетате (50 мл) и экстрагируют в насыщенный раствор бикарбоната натрия (2х50 мл). Водный экстракт подкисляют до pH 1 добавлением 2н. хлористоводородной кислоты и экстрагируют этилацетатом (3х50 мл). Скомбинированные органические экстракты осушают ($MgSO_4$) и растворитель отгоняют с получением целевой кислоты в виде бесцветной пены (556 мг, 92%). Этот продукт растворяют в этаноле (15 мл) и добавляют суспензию гидроксида кальция (71 мг) в воде (3 мл). Смесь перемешивают при 30°C в течение 45 мин, затем фильтруют и упаривают. Остаток растворяют в дихлорметане, осушают над $MgSO_4$, фильтруют и растворитель отгоняют. Остаток растирают с диэтиловым эфиром и осушают под вакуумом при 70°C в течение 2 сут с получением кальциевой соли в виде белого твердого вещества, т.пл. 116-120°C.

Найдено, %: С 61,30; Н 3,32;
N 3,61.



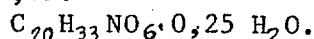
Вычислено, %: С 61,37; Н 3,43;
N 3,25.

Пример 393. 3-{1-[(цис-5-карбокси-цис-2-метил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метоксиэтил)пропановая кислота.

Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-5-метоксикарбонил-цис-2-метил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метоксиэтил)пропановой кислоты (630 мг, 1,29 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (15 мл) гидрируют при комнатной температуре в течение 3 ч над катализатором - 5%-ным палладием на угле (200 мг) при 50 фунт/кв. дюйм (3,45 бар). Суспензию фильтруют через короткую колонку с авицелом и растворитель отгоняют при пониженном давлении. Сложный моноэфир (490 мг), который получают в виде смолы, растворяют в 1н. гидроксиде натрия (5 мл) и раствор промывают эфиром. Эфирные смывки экстрагируют водой и скомбинированные водные растворы упаривают до 5 мл при 40°C при пониженном давлении, затем оставляют стоять на ночь при комнатной температуре.

Результирующий прозрачный раствор подкисляют 2н. хлористоводородной кислотой и экстрагируют метиленхлоридом. Органический экстракт промывают водой, осушают ($MgSO_4$) и упаривают с получением требуемой дикислоты в виде пены (411 мг, 83%).

Найдено, %: С 61,95; Н 8,58;
N 3,69.



Вычислено, %: С 61,91; Н 8,70;
N 3,61.

Примеры 394-403. Следующие примеры (табл. 21) проводят по методике примера 393, исходя из подходящего сложного эфира формулы (I), где R_{13} является бензилом, а R_{14} является метилом или этилом.

Пример 404. Трет-бутиловый эфир 2-(4-аминобутил)-3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты.

Трет-бутиловый эфир 2-(4-азидобутил)-3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты (2,73 г, 5,11 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) и воде (75 мл) перемешивают с катализатором - 5%-ным палладием на угле (250 мг) при комнатной тем-

пературе под давлением водорода 50 фунт/кв.дюйм (3,45 бар) в течение 2,5 ч. По прошествии этого времени катализатор удаляют фильтрованием, растворитель отгоняют и остаток растапливают с диэтиловым эфиром (3х50 мл) с получением целевого продукта в виде бесцветного твердого вещества (1,45 г, 65%), т.пл. 186–190°C (с разложением).

Найдено, %: С 64,80; Н 9,69;
N 5,92.

$C_{24}H_{42}N_2O_5 \cdot 0,33 H_2O$.

Вычислено, %: С 64,83; Н 9,67;

N 6,30.

Пример 405. Трет-бутиловый эфир 2-(4-ацетамидобутил)-3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты.

Трет-бутиловый эфир 2-(4-аминобутил)-3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты (280 мг, 0,64 ммоль) растворяют в дихлорметане (30 мл) и обрабатывают триэтиламино (152 мг, 1,51 ммоль) и уксусным ангидридом (78 мг, 0,76 ммоль). Через 20 мин при комнатной температуре растворитель отгоняют и остаток растворяют в этилацетате (50 мл), промывают 1н. хлористоводородной кислотой (50 мл) и водой (2х50 мл). Органический слой отделяют, осушают над сульфатом магния и упаривают с получением бесцветной пены. Хроматография на силикагеле при элюировании смесью метанола и дихлорметана (1:19–1:4 по объему) и отгонке подходящих фракций дает целевой продукт в виде бесцветной пены (273 мг, 89%).

Найдено, %: С 60,09; Н 8,68;
N 4,99.

$C_{24}H_{44}N_2O_5 \cdot 0,6 CH_2Cl_2$.

Вычислено, %: С 60,10; Н 8,57;

N 5,27.

Пример 406. 2-(4-Аминобутил)-3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановая кислота.

Трет-бутиловый эфир 2-(4-аминобутил)-3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты (1,0 г, 2,28 ммоль) растворяют в трифторуксусной кислоте (8 мл) при 0°C. Спустя 3 сут при этой температуре растворитель отгоняют и остаток подвергают азеотропной перегонке с дихлорметаном (3х50 мл). Результирующее коричневое масло очища-

ют пропусканием через ионообменную смолу ("Байо-Рэд AG 50 W-X8", 30 мл), элюируя пиридином и водой (3:100 по объему), и подходящие фракции упаривают с получением целевого продукта в виде бесцветной пены (700 мг, 80%).

Найдено, %: С 61,97; Н 9,08;

N 7,69.

$C_{20}H_{34}N_2O_5 \cdot 0,1 C_5H_5N \cdot 0,3 H_2O$.

Вычислено, %: С 62,21; Н 8,94;

N 7,43.

Пример 407. 2-(4-Ацетамидобутил)-3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановая кислота.

Трет-бутиловый эфир 2-(4-ацетамидобутил)-3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановой кислоты (270 мг, 0,58 ммоль) растворяют в трифторуксусной кислоте (4 мл) при 0°C. Спустя 20 ч растворитель отгоняют и результирующее масло подвергают азеотропной перегонке с дихлорметаном (3х20 мл). Масло отбирают в этилацетате (20 мл) и промывают водой (7х20 мл) до нейтральности смывок. Органический слой отделяют, осушают над сульфатом магния и упаривают. Остаток растворяют в насыщенном растворе карбоната кальция (20 мл), промывают этилацетатом (2х20 мл), подкисляют 2н. хлористоводородной кислотой, а затем экстрагируют этилацетатом (3х20 мл). Органический слой

отделяют, осушают над сульфатом магния и упаривают. Остаток перегоняют азеотропно с тетрагидрофураном с получением целевого продукта в виде бесцветной пены (110 мг, 45%).

Найдено, %: С 62,58; Н 8,71;

N 5,27.

$C_{22}H_{36}N_2O_5 \cdot C_4H_8O$.

Вычислено, %: С 62,88; Н 8,93;

N 5,64.

Пример 408. 3-{1-[(Цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(имидазо-2-илметил)пропановая кислота.

3-{1-[(Цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(1-бензил-имидазол-2-ил-метил)пропановую кислоту (пример 147) (800 мг, 1,5 ммоль) в водном этаноле (80 мл, 1:1 по объему) гидрируют в течение 7 ч под давлением 30 фунт/кв.дюйм (2 бар) над 5%-ым палладием на угле (400 мг). Катализатор удаляют фильтрованием и растворитель отгоняют при понижен-

ном давлении. Продукт растворяют в 1н. гидроксиде натрия (6 мл) и отбирают на катионообменной смоле ("Дау", AG 50 W-X8). Элюирование водным пиридином при повышении концентрации от 0 до 5% и отгонка элюента дает целевую дикислоту в виде белой пены (270 мг, 34%).

Найдено, %: С 58,76; Н 7,50;

N 10,18.

$C_{20}H_{29}N_3O_5 \cdot H_2O$.

Вычислено, %: С 58,66; Н 7,63;

N 10,26.

Пример 409. 3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-тиазолилкарбамоил)этил пропановая кислота.

Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-{2-(2-тиазолилкарбамоил)этил}пропановой кислоты (120 мг, 0,18 ммоль) и анизол (121 мг, 1,1 ммоль) растворяют в дихлорметане (2,5 мл). В атмосфере азота при 0°C добавляют раствор хлористого алюминия (149 мг, 1,1 ммоль) в нитрометане (2,5 мл). После перемешивания 16 ч при комнатной температуре смесь выпаривают в насыщенный водный кислый карбонат натрия, фильтруют и водный фильтрат подкисляют разбавленной хлористоводородной кислотой. Раствор насыщают твердым хлоридом натрия и продукт экстрагируют в этилацетат, осушают (Na_2SO_4) и растворитель отгоняют под вакуумом с получением целевого соединения (50 мг, 58%). Rf 0,4 (силикагель, CH_2Cl_2 , CH_3OH , CH_3CO_2H , 90:10:1).

Пример 410. 2-Амино-3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановая кислота.

2-Бензилоксикарбониламино-3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}пропановую кислоту (260 мг, 0,56 ммоль) растворяют в смеси этанола (20 мл) и воды (2 мл) и гидрируют при 30 фунт/кв.дюйм (2 бар) и комнатной температуре в течение 3 ч. Фильтрация через арбацелл и отгонка растворителя дает сырой продукт, который растворяют в метаноле, фильтруют и фильтрат упаривают. Остаток промывают дихлорметаном и сушат под вакуумом с получением целевого соединения в виде твердого вещества кремового цвета (33 мг, 18%).

Найдено, %: С 55,72; Н 8,00; N 7,65.

$C_{16}H_{26}N_2O_5 \cdot 0,2 CH_3OH \cdot 1,0 H_2O$.

Вычислено, %: С 55,46; Н 8,27;

N 7,99.

Пример 411. 3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-{2-(гидрокси)этоксиметил}пропановая кислота.

3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-{2-(метокси)этоксиметил}пропановую кислоту (0,80 г, 2 ммоль) растворяют в сухом дихлорметане (15 мл) и обрабатывают триметилсилилиодидом (1,4 мл, 10 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. По прошествии 6 ч при 0°C реакционную смесь выливают в охлаждаемый льдом разбавленный кислый карбонат натрия и промывают дихлорметаном. Водную фазу подкисляют концентрированной хлористоводородной кислотой и экстрагируют этилацетатом (3x50 мл). Первый экстракт содержит исходный материал, второй и третий - комбинируют, промывают разбавленным тиосульфатом натрия, осушают (Na_2SO_4) и упаривают с получением оранжевого масла. Остаток подвергают азеотропной перегонке с дихлорметаном и промывают дихлорметаном с получением целевого соединения в виде стекловидной пены (0,22 г, 29%).

Найдено, %: С 57,24; Н 8,07;

N 3,42.

$C_{19}H_{31}NO_7 \cdot 0,1 CH_2Cl_2 \cdot 0,25 H_2O$.

Вычислено, %: С 57,58; Н 8,02;

N 3,52.

Пример 412. 3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопент-3-енил}-2-пропилпропановой кислоты.

Гексаметилдисилан (1,78 г, 12,19 ммоль) и иод (2,8 г, 1,05 ммоль) нагревают при 65°C при перемешивании в атмосфере азота в течение 1 ч. Смесь охлаждают и добавляют циклогексен (30 мл, 300 ммоль), затем бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонилциклогексил)карбамоил]циклопент-3-енил}-2-пропилпропановой кислоты (1,78 г, 3,35 ммоль) в четыреххлористом углеороде (30 мл) и смесь перемешивают при 65-70°C, причем ход реакции контролируют с помощью тонкослойной хроматографии. Спустя 18 ч добавляют триметилсилилиодид (2,0 г, 10,05 ммоль) с последующим добавлени-

ем (4,0 г, 20 ммоль) через 24 ч. Спустя еще 7 ч смесь охлаждают и выливают на смесь метилхлорида и воды. Органическую фазу промывают насыщенным рассолом и экстрагируют 0,1н. гидроксидом натрия. Щелочной экстракт промывают диэтиловым эфиром, подкисляют до pH 1-2 концентрированной хлористоводородной кислотой и экстрагируют метилхлоридом. Органический экстракт промывают насыщенным рассолом, осушают ($MgSO_4$) и растворитель отгоняют под вакуумом с получением целевой дикислоты в виде желтой пены (1,05 г). Хроматография на силикагеле при элюировании метилхлоридом, содержащим возрастающие доли метанола (1-5% по объему), дает чистый продукт в виде бледно-желтой пены (650 мг, 55%).

Найдено, %: C 62,69; H 8,11;
N 3,99.

$C_{19}H_{29}NO_5 \cdot 0,6 H_2O$.

Вычислено, %: C 62,99; H 8,40;
N 3,87.

Примеры 413-415. Следующие соединения (табл.22) получают из подходящего дибензилового эфира по методике примера 412.

Пример 416. 1-(2,2-Диэтилбутирилокси)этиловый эфир 3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты.

а. 3-{1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-{(2-метоксиэтоксиметил)пропановую кислоту (0,5 г, 1,02 ммоль) растворяют в смеси ацетонитрила (20 мл) и воды (10 мл). Раствор карбоната цезия (1,0 г) в воде (10 мл) добавляют каплями, пока pH раствора не достигнет приблизительно 8. Результирующий раствор цезиевой соли перемешивают 15 мин при комнатной температуре и упаривают до сухого остатка под вакуумом. Результирующий остаток освобождают от воды азеотропной перегонкой с толуолом (3 раза), затем с ацетонитрилом (4 раза). Результирующую бледно-желтую пену растворяют в сухом диметилформамиде (40 мл) и добавляют раствор 1-(2,2-диэтил-бутирилокси)хлорэтана (232 мг, 1,12 ммоль) в диметилформамиде (1 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Раство-

ритель отгоняют при пониженном давлении и следы диметилформамида удаляют азеотропной перегонкой с толуолом. Остаток растворяют в этилацетате (20 мл) и промывают 2М хлористоводородной кислотой (3x10 мл). Органическую фазу осушают над сульфатом магния, растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток хроматографируют на силикагеле. Элюирование смесью диэтилового эфира и дихлорметана (9:1) дает требуемый диэфир в виде бесцветной смолы (355 мг, 53%).

Найдено, %: C 67,53; H 8,87;
N 2,23.

$C_{37}H_{57}NO_9$.

Вычислено, %: C 67,35; H 8,71;
N 2,12.

б. Продукт со стадии а (318 мг, 0,482 ммоль) растворяют в смеси этанола (27 мл) и воды (3 мл) и гидрируют при 50 фунт/кв.дюйм (3,45 бар) над катализатором - 10%-ным палладием на угле (30 мг) в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтруют и растворитель отгоняют под вакуумом. Остаток подвергают азеотропной перегонке с дихлорметаном (4x50 мл) с получением требуемого соединения в виде белой пены (275 мг, 100%).

Найдено, %: C 63,60; H 9,22;
N 2,46.

$C_{30}H_{51}NO_9$.

Вычислено, %: C 63,24; H 9,02;
N 2,46.

Примеры 417-428. Следующие соединения (табл.23) получают по методике примера 416 по реакции цезиевой соли с подходящим хлорсоединением, Продукты получают в виде пен или смол.

Пример 429. Полугидрат 1-нафтилового эфира 3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты.

а. Трет-бутиловый эфир 2-(2-метоксиэтоксиметил)-3-{(1-фенацилокси-карбонил)циклопентил}пропановой кислоты.

Безводный карбонат калия (18,0 г, 0,130 моль) добавляют к перемешиваемому раствору фенацилбромиде (13,0 г, 0,0653 моль) и трет-бутилового эфира 3-(1-карбоксициклопентил)-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты (21,34 г, 0,0645 моль) в сухом диметилформамиде (100 мл). Результирующую суспензию перемешивают при ком-

натной температуре 18 ч, затем основную массу растворителя удаляют под вакуумом и остаток делят между этилацетатом (150 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу отделяют, промывают последовательно водой (50 мл), 1н. хлористоводородной кислотой (3х50 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), затем осушают над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляют отгонкой под вакуумом с получением масла, который очищают хроматографией на силикагеле при элюировании градиентом гексана-этилацетата. Подходящие фракции комбинируют и растворитель отгоняют под вакуумом с получением целевого соединения в виде бесцветного масла (16,0 г, 55%). Rf (силикагель) 0,71 (этилацетат/толуол, 1:1), 0,91 (диэтиловый эфир).

б. 2-(2-Метоксиэтоксиметил)-3-[(1-фенацилоксикарбонил)циклопентил]пропановой кислоты.

Сухую трифторуксусную кислоту (40 мл) добавляют каплями на протяжении 20 мин к перемешиваемому раствору продукта предыдущей стадии (8,0 г, 0,0178 моль) в сухом метиленхлориде (50 мл) при 0°C. Охлаждающую ванну затем удаляют и перемешивание продолжают 3 ч; на протяжении которых реакционная смесь существенно темнеет. Упаривание под вакуумом дает темное масло, которое подвергают азеотропной перегонке с метиленхлоридом (3х50 мл) и растворяют в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (100 мл). Результирующий раствор промывают диэтиловым эфиром (2х50 мл), подкисляют до pH 3 концентрированной хлористоводородной кислотой и экстрагируют этилацетатом (2х50 мл). Скомбинированные органические экстракты промывают насыщенным рассолом (2х50 мл), осушают над безводным сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат упаривают под вакуумом с получением целевого соединения в виде бледно-желтого масла (6,98 г, 100%), Rf (силикагель) 0,89 (метиленхлорид/метанол/аммиак, 80:20:1).

с. 1-Нафтиловый эфир 2-(2-метоксиэтоксиметил)-3-(1-фенацилоксикарбонил)циклопентил пропановая кислота.

К перемешиваемому, охлаждаемому на льду раствору продукта предыдущей стадии (1,0 г, 2,55 ммоль) в сухом

метиленхлориде (30 мл) добавляют последовательно 1-гидроксibenзотриазол (0,38 г, 2,80 ммоль), 1-нафтол (1,83 г, 12 ммоль), N-метилморфолин (0,33 г, 3,31 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (0,64 г, 3,31 ммоль). Спустя 10 мин раствор концентрируют до масла, которое перемешивают при комнатной температуре 18 ч, а затем растворяют в метиленхлориде (200 мл). Последний раствор промывают водой (50 мл), 2н. хлористоводородной кислотой (2х25 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2х25 мл), насыщенным рассолом (2х25 мл), затем осушают над безводным сульфатом магния и фильтруют.

Упаривание фильтрата под вакуумом дает масло, которое очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом гексана-этилацетата. Подходящие фракции комбинируют и растворитель отгоняют под вакуумом с получением целевого диэфира в виде масла (0,90 г, 68%). Rf (силикагель) 0,57 (этилацетат/гексан, 1:1).

d. 1-Нафтиловый эфир 3-[(1-карбоксихлорид)циклопентил]-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты.

Активированную цинковую пыль (0,9 г, 13 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору указанного эфира (0,9 г, 1,74 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (10 мл) при комнатной температуре. Спустя 18 ч реакционную смесь фильтруют и осадок на фильтре промывают ледяной уксусной кислотой (2х10 мл), затем метиленхлоридом (2х20 мл). Скомбинированный маточный раствор и смывки упаривают под вакуумом и результирующее масло подвергают азеотропной перегонке вначале с толуолом (3х20 мл), затем с метиленхлоридом (3х20 мл) и растворяют в диэтиловом эфире (50 мл).

Эфирный раствор промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3х20 мл), осушают над безводным сульфатом магния и фильтруют. Упаривание фильтрата под вакуумом дает масло, которое очищают хроматографией на силикагеле, используя градиент от хлороформа до 5% метанола в хлороформе при элюировании. Упаривание подходящих фракций дает целевое соединение в виде масла (0,63 г, 91%).

Rf (силикагель) 0,18-0,36 (этилацетат/гексан, 1:1).

е. 1-Нафтиловый эфир 3-[1-[(цис-4-бензилоксикарбонил-циклогексил)карбамоил]циклопентил]-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты.

К перемешиваемому, охлаждаемому на льду раствору продукта с предыдущей стадии (0,77 г, 1,92 ммоль) в сухом метиленхлориде (20 мл) последовательно добавляют 1-гидроксibenзотриазол (0,29 г, 2,11 ммоль), п-толуолсульфонат бензилового эфира цис-4-аминоциклогексанкарбоновой кислоты (0,78 г, 1,92 ммоль), N-метилморфолин (0,45 г, 4,42 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида гидрохлорид (0,48 г, 2,50 ммоль). Спустя 10 мин результирующий раствор концентрируют до масла, которое перемешивают 18 ч при комнатной температуре. Продукт растворяют в этилацетате (200 мл) и промывают водой (2x25 мл), 1н. хлористоводородной кислотой (2x25 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2x25 мл) и насыщенным рассолом (2x25 мл), затем осушают над безводным сульфатом магния и фильтруют. Упаривание фильтрата под вакуумом дает масло, которое очищают хроматографией на силикагеле с использованием гексана-этилацетата (3:2) в качестве элюента. Подходящие фракции комбинируют и растворитель отгоняют под вакуумом с получением целевого соединения в виде масла (0,94 г, 79%). Rf (силикагель) 0,20 (этилацетат/гексан, 2:3), 0,77 (этилацетат).

ф. Полугидрат 1-нафтильного эфира 3-[1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил]-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты.

Перемешиваемый раствор продукта предыдущей стадии (0,80 г, 1,3 ммоль) в 5%-ном водном этаноле гидрируют над катализатором - 10%-ным палладием на угле (80 мг) при 60 фунт/кв. дюйм (4,1 бар) и комнатной температуре в течение 4,5 ч. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат упаривают под вакуумом. Результирующий продукт подвергают азеотропной перегонке с метиленхлоридом (3x20 мл) с получением целевого сложного эфира в виде липкой белой пены (0,64 г, 92%).

Найдено, %: C 67,81; H 7,62;

N 2,68.

$C_{30}H_{39}NO_7 \cdot 0,5 H_2O$.

Вычислено, %: C 67,39; H 7,54;

5 N 2,62.

Примеры 430-433. Следующие соединения (табл.24) получают по методике примера 439, используя подходящий ароматический спирт для этерификации на стадии 429 б.

Пример 434. 3-[1-[(Цис-4-{5-инданилоксикарбонил} циклогексил)карбамоил]циклопентил]-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановая кислота.

а. Получение цис-4-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоновой кислоты.

Карбонат натрия (4,03 г, 38 ммоль) добавляют небольшими порциями к перемешиваемому раствору цис-4-аминоциклогексанкарбоновой кислоты (10,0 г, 69 ммоль) в смеси диоксана (80 мл) и воды (40 мл). Через 15 мин каплями добавляют раствор дибензилкарбоната (19,47 г, 68 ммоль) в диоксане (40 мл) затем воду (40 мл). Смесь перемешивают 18 ч при комнатной температуре, растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток делят между диэтиловым эфиром и водой. Органическую фазу промывают разбавленной хлористоводородной кислотой и водой, осушают над сульфатом натрия и упаривают под вакуумом с получением цис-4-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоновой кислоты в виде масла (14,5 г, 75%).

Найдено, %: C 64,88; H 6,98;

40 N 5,13.

$C_{15}H_{19}NO_4$.

Вычислено, %: C 64,97; H 6,91;

N 5,05.

б. 5-Инданиловый эфир цис-4-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоновой кислоты.

К перемешиваемому и охлаждаемому льдом раствору продукта со стадии а (1,70 г, 6,13 ммоль) в сухом метиленхлориде (30 мл) добавляют последовательно 1-гидроксibenзотриазол (0,92 г, 6,77 ммоль), 5-инданил (2,0 г, 15 ммоль), N-метилморфолин (0,80 г, 7,92 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида гидрохлорид (1,53 г, 6,98 ммоль). Спустя 10 мин результирующий раствор кон-

центрируют до масла, которое перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем растворяют в метилхлориде (150 мл). Последний раствор промывают по очереди водой (2x50 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2x25 мл), 2н. хлористоводородной кислоты (2x25 мл) и насыщенным раствором (2x25 мл), затем осушают над безводным сульфатом магния и фильтруют. Упаривание растворителя под вакуумом дает масло, которое очищают хроматографией на силикагеле, элюируя гексаном-этилацетатом (4:1). Подходящие фракции комбинируют и растворитель отгоняют под вакуумом с получением целевого соединения в виде белого твердого вещества (2,20 г, 91%), которое кристаллизуют из смеси диэтилового эфира и н-пентана, т.пл. 68-69°C.

Найдено, %: С 73,30; Н 7,04;

N 3,43;

$C_{24}H_{27}NO_4$.

Вычислено, %: С 73,26; Н 6,92;.

N 3,56.

с. 1/4 гидрат гидрохлорида цис-4-аминоциклогексакрбонной кислоты 5-инденилового эфира.

Перемешиваемый раствор продукта с предыдущей стадии (1,10 г, 2,8 ммоль) в этаноле (50 мл) и концентрированной хлористоводородной кислоте (3 мл) гидрируют над 10%-ным палладием на угле (110 мг) в качестве катализатора при 60 фунт/кв.дюйм (4,1 бар) и комнатной температуре в течение 2 ч. Катализатор удаляют фильтрованием и фильтрат упаривают под вакуумом с получением целевого соединения в виде твердого вещества кремового цвета (0,77 г, 91%), которое кристаллизуют из гексана-тетрагидрофурана, т.пл. 163-164°C.

Найдено, %: С 63,86; Н 7,52;

N 4,70.

$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$

Вычислено, %: С 63,98; Н 7,54;

N 4,66.

d. Бензиловый эфир 2-(2-метоксиэтоксиметил)-3-[(1-фенаццлоксикарбонил)циклопентил]пропановой кислоты.

Безводный карбонат калия (10,55 г, 0,076 моль) добавляют к перемешиваемому раствору 2-(2-метоксиэтоксиметил)-3-[(1-фенаццлоксикарбонил)циклопентил]пропановой кислоты (пример

14 б, 15,0 г, 0,038 моль) и бензилбромид (6,53 г, 0,038 моль) в сухом диметилформамиде (100 мл). Результирующую суспензию перемешивают 18 ч при комнатной температуре, затем массу растворителя удаляют под вакуумом и остаток делят между этилацетатом (150 мл) и водой (100 мл).

Органическую фазу отделяют, промывают последовательно водой (50 мл), 1н. хлористоводородной кислотой (50 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), затем осушают над безводным сульфатом магния. Фильтрование с последующей отгонкой растворителя под вакуумом дает целевой сложный бензиловый эфир в виде масла (16,2 г, 88%). Rf (силикагель) 0,69 (этилацетат/толуол, 1:1), 0,88 (этилацетат).

e. Бензиловый эфир 3-(1-карбоксциклопентил)-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты.

Активизированную цинковую пыль (5,0 г, 0,076 моль) добавляют к перемешиваемому раствору продукта с предыдущей стадии (8,0 г, 0,0165 моль) в ледяной уксусной кислоте (50 мл) при комнатной температуре. Спустя 3 ч реакционную смесь фильтруют и осадок на фильтре промывают ледяной уксусной кислотой. Скомбинированные маточный раствор и смывки упаривают под вакуумом и маслоподобный остаток вначале подвергают азеотропной перегонке с толуолом (3x40 мл), затем растворяют в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (100 мл). Этот водный раствор промывают н-гексаном (3x50 мл) подкисляют до pH 3-4 2М хлористоводородной кислотой и экстрагируют диэтиловым эфиром (2x100 мл). Скомбинированные эфирные экстракты осушают над безводным сульфатом магния и упаривают под вакуумом. Остаток подвергают азеотропной перегонке метилхлоридом (2x40 мл) с получением целевого соединения в виде желтого масла (5,15 г, 84%). Rf (силикагель) 0,25-0,50 (этилацетат), 0,85 (метилхлорид/метанол/аммиак, 80:20:1).

f. Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-5-инданилоксикарбонил)-циклогексил]карбамоил}циклопентил]-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты.

К перемешиваемому, охлаждаемому на льду раствору продукта с предыдущей стадии (0,91 г, 2,52 ммоль) в су-

хом метиленхлориде (30 мл) добавляют последовательно 1-гидроксibenзотриазол (0,38 г, 2,74 ммоль), раствор 1/4 гидрата гидрохлорида 5-инданилового эфира цис-4-аминоциклогексанкарбоновой кислоты со стадии b (0,77 г, 2,52 ммоль) в сухом метиленхлориде (20 мл), N-метилморфолин (0,58 г, 5,74 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (0,63 г, 3,25 ммоль). Спустя 10 мин результирующий раствор концентрируют до масла, которое перемешивают 72 ч при комнатной температуре, а затем разбавляют метиленхлоридом (250 мл). Последний раствор промывают по очереди водой (2x50 мл), 2н. хлористоводородной кислотой (2x50 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2x50 мл) и насыщенным рассолом (2x50 мл), затем осушают над безводным сульфатом магния и фильтруют. Отгонка растворителя под вакуумом дает масло, которое очищают хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексана и этилацетата (2:1). Подходящие фракции комбинируют и растворитель отгоняют под вакуумом с получением целевого диэфира в виде масла (1,40 г, 91%). Rf (силикагель) 0,33 (этилацетат/гексан, 1:1).

г. 3-{1-[(цис-4-[5-инданилоксикарбонил]циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановая кислота.

Перемешиваемый раствор продукта с предыдущей стадии (1,40 г, 2,3 ммоль) в этаноле (50 мл) гидрируют на катализаторе - 10%-ном палладии на угле (140 мг) при 60 фунт/кв.дюйм (4,1 бар) и комнатной температуре в течение 18 ч. Катализатор удаляют фильтрованием и фильтрат упаривают под вакуумом с получением масла, которое подвергают азеотропной перегонке с метиленхлоридом (3x40 мл) с получением целевого соединения в виде масла (0,95 г, 81%). Rf (силикагель) 0,90 (метиленхлорид/метанол/аммиак, 80:20:1).

Найдено, %: С 66,25; Н 7,70; N 2,72.

$C_{29}H_{41}NO_7 \cdot 0,2 CH_2Cl_2$.

Вычислено, %: С 65,84; Н 7,83;

N 2,63.

Пример 435. Полуhydrat 3-{1-[(цис-4-этоксикарбонилциклогек-

сил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты.

а. Оксалилхлорид (0,26 г, 2,1 ммоль) добавляют к перемешиваемому на льду раствору бензилового эфира 3-{1-карбоксициклопентил}-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты (0,50 г, 1,37 ммоль) в сухом метиленхлориде (10 мл), затем 1 каплю сухого диметилформамида. Результирующий раствор перемешивают 3,5 ч при комнатной температуре, растворитель отгоняют под вакуумом и остаток подвергают азеотропной перегонке с метиленхлоридом (3x25 мл). Полученный таким путем чистый хлорангидрид кислоты обрабатывают охлажденным льдом раствором гидрохлорида этилового эфира цис-4-аминоциклогексанкарбоновой кислоты (0,28 г, 1,37 ммоль) в сухом метиленхлориде (5 мл) с последующим капельным добавлением при перемешивании раствора триэтиламина (0,42 г, 4,11 ммоль) в сухом метиленхлориде (5 мл). Реакционную смесь перемешивают 18 ч при комнатной температуре, затем разбавляют метиленхлоридом (200 мл) и промывают по очереди 2н. хлористоводородной кислотой (2x50 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2x50 мл) и насыщенным рассолом (2x50 мл), затем осушают над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют под вакуумом с получением масла, которое очищают хроматографией на силикагеле при элюировании смесью гексана и этилацетата (3:2). Подходящие фракции комбинируют и растворитель отгоняют под вакуумом с получением бензилового эфира 3-{1-[(цис-4-этоксикарбонилциклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты в виде масла (0,51 г, 72%). Rf (силикагель) 0,40 (этилацетат/гексан, 1:1).

б. Перемешиваемый раствор продукта со стадии а (0,50 г, 0,965 ммоль) в 5%-ном водном этаноле (40 мл) гидрируют на катализаторе - 10%-ным палладием на угле (50 мг) при 60 фунт/кв.дюйм (4,1 бар) и комнатной температуре в течение 18 ч. Катализатор удаляют фильтрованием и фильтрат упаривают под вакуумом с получением смолы, которую подвергают азеотропной перегонке с метиленхлоридом (3x40 мл) и сушат под высоким вакуумом, получая

целевой этиловый эфир в виде смолы (0,41 г, 100%).

Найдено, %: С 60,48; Н 8,79; Н 3,30.

$C_{22}H_{37}NO_7 \cdot 0,5 H_2O$.

Вычислено, %: С 60,52; Н 8,77; Н 3,21.

Пример 436. Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты.

а. Гидрохлорид трет-бутилового эфира цис-4-аминоциклогексанкарбоновой кислоты.

Цис-4-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоновую кислоту (пример 19 а, 14,5 г, 52 ммоль) растворяют в дихлорметане (100 мл) и охлаждают до $-78^{\circ}C$. Добавляют жидкий изобутилен (100 мл) и концентрированную серную кислоту (1,0 мл), реакционную смесь герметизируют в выдерживающем давление сосуде и оставляют прогреваться до комнатной температуры при встряхивании в течение ночи. Выпускают лишний изобутилен, добавляют разбавленный раствор бикарбоната натрия и растворитель удаляют под вакуумом. Остаток делят между диэтиловым эфиром и разбавленным водным бикарбонатом натрия и упаривают с получением масла (35 г). Очистка хроматографией в колонке на силикагеле при элюировании смесью диэтилового эфира и дихлорметана с последующей кристаллизацией из н-пентана при $0^{\circ}C$ дает трет-бутиловый эфир цис-4-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоновой кислоты в виде белых игл (3,77 г, 22%), т.пл. $73-74^{\circ}C$. Этот продукт растворяют в этаноле (200 мл) и гидрируют при 30 фунт/кв.дюйм (2,0 бар) на катализаторе - 10%-ном палладии на угле в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют и растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток отбирают в дихлорметане, фильтруют и растворитель отгоняют с получением масла, которое растворяют в сухом диэтиловом эфире и обрабатывают эфирным хлористым водородом до pH 3. Результирующий осадок собирают и сушат с получением целевого гидрохлорида сложного эфира в виде белого твердого вещества (2,34 г, 90%), т.пл. $180^{\circ}C$ (разл.).

Найдено, %: С 55,95; Н 9,35; Н 5,68.

$C_{41}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.

Вычислено, %: С 56,04; Н 9,41; Н 5,94.

б. Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-трет-бутоксикарбонилциклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты.

Гидрохлорид амина со стадии а (1,37 г, 5,76 ммоль) соединяют с бензиловым эфиром 3-(1-карбоксициклопентил)-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты (1,98 г, 5,4 ммоль), примера 434 d, следуя методике примера 434 e, с получением целевого диэфира в виде масла (2,23 г, 75%).

Найдено, %: С 68,39; Н 8,75; Н 2,37.

$C_{31}H_{47}NO_7$.

Вычислено, %: С 68,22; Н 8,68; Н 2,57.

с. Бензиловый эфир 3-{1-[(цис-4-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановой кислоты.

Продукт со стадии б (2,23 г, 4,09 ммоль) растворяют в сухой трифторуксусной кислоте (20 мл) и реакционную смесь оставляют на ночь при $0-4^{\circ}C$. Трифторуксусную кислоту удаляют под вакуумом и остаток растворяют в водном бикарбонате натрия (50 мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (3x100 мл). Водную фазу подкисляют разбавленной хлористоводородной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатные экстракты осушают над безводным сульфатом натрия и упаривают под вакуумом. Остаток подвергают азеотропной перегонке с дихлорметаном и сушат под вакуумом с получением масла, которое при стоянии кристаллизуется с образованием целевого бензинового эфира в виде белого твердого вещества (1,40 г, 70%), т.пл. $83-85^{\circ}C$.

Найдено, %: С 65,97; Н 8,17; Н 2,87.

$C_{27}H_{39}NO_7$.

Вычислено, %: С 66,24; Н 8,03; Н 2,86.

Пример 437. 3-{1-[(Цис-4-(2,2-диметилпропаноилоксиметоксикарбонил)циклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(2-метоксиэтоксиметил)пропановая кислота.

а. Раствор карбоната цезия (133 мг, 0,41 ммоль) в воде (5 мл) добавляют к раствору бензилового эфира 3- $\{1-[(\text{цис-4-карбоксициклогексил})\text{карбамоил}]\text{циклопентил}\}-2-(2\text{-метоксиэтоксиметил})\text{пропановой кислоты}$ (400 мг, 0,82 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) и растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток подвергают азеотропной перегонке (2 раза) с получением цезиевой соли в виде пены. Ее суспендируют в диметилформамиде (2 мл), добавляют хлорметилцивалат (148 мг, 0,98 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют этиловый эфир (30 мл) и раствор промывают водой, осушают над безводным сульфатом магния и растворитель отгоняют. Остаток хроматографируют на силикагеле при элюировании смесью этилацетата и гексана (1:5) с получением бензилового эфира 3- $\{1-[(\text{цис-4-(2,2-диметилпропаноилоксиметоксикарбонил})\text{циклогексил})\text{карбамоил}]\text{циклопентил}\}-2-(2\text{-метоксиэтоксиметил})\text{пропановой кислоты}$ в виде бесцветной смолы (510 мг, 100%).

Найдено, %: С 65,45; Н 8,17;

Н 2,49.

$\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{NO}_9$.

Вычислено, %: С 65,65; Н 8,18;

Н 2,32.

б. Раствор диэфира со стадии а (450 мг, 0,75 ммоль) в метаноле (18 мл) и воде (12 мл) гидрируют при 50 фунт/кв.дюйм (3,45 бар) на катализаторе - 5%-ном палладии на угле (50 мг) при комнатной температуре в течение 5 ч. Катализатор удаляют фильтрованием и фильтрат упаривают при пониженном давлении с получением требуемого пивалоилоксиметилового эфира в виде бесцветной смолы (265 мг, 69%).

Найдено, %: С 60,56; Н 8,50;

Н 2,8.

$\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_9$.

Вычислено, %: С 60,80; Н 8,44;

Н 2,73.

Пример 438. 5-Инданиловый эфир 3- $\{1-[(\text{цис-4-(5-инданилоксикарбонил})\text{циклогексил})\text{карбамоил}]\text{циклопентил}\}-2-(2\text{-метоксиэтоксиметил})\text{пропановой кислоты}$.

К перемешиваемому, охлаждаемому на льду раствору 3- $\{1-[(\text{цис-4-карбоксициклогексил})\text{карбамоил}]\text{циклопентил}\}-2-(2\text{-метоксиэтоксиметил})\text{пропановой кислоты}$ (0,50 г, 1,25 ммоль) в сухом

метиленхлориде (30 мл) добавляют последовательно 1-гидроксibenзотриазол (0,37 г, 2,76 ммоль): 5-инданол (0,67 г, 5,0 ммоль), N-метилморфолин (0,33 г, 3,3 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (0,62 г, 3,2 ммоль). Спустя 10 мин результирующий раствор концентрируют до масла, которое перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляют метиленхлоридом (120 мл) и раствор промывают по очереди водой (2 x 20 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 20 мл) и насыщенным рассолом (2 x 20 мл), осушают над безводным сульфатом магния и фильтруют. Упаривание фильтрата под вакуумом дает масло, которое очищают хроматографией на силикагеле, используя градиентное элюирование гексаном-этилацетатом. Подходящие фракции комбинируют и упаривают под вакуумом с образованием целевого бис-5-инданилового эфира в виде масла (0,52 г, 65%). Rf (силикагель) 0,50 (этилацетат).

Найдено, %: С 71,35; Н 8,01;

Н 2,06.

$\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{NO}_7 \cdot 0,1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Вычислено, %: С 71,50; Н 7,74;

Н 2,19.

Пример 439. 3- $\{1-[(\text{цис-3-карбоксициклогексил})\text{карбамоил}]\text{циклопентил}\}-2-(3\text{-хлорпропил})\text{пропановая кислота}$.

Трет-бутиловый эфир 3-(1-карбоксициклопентил)-2-(3-хлорпропил)пропановой кислоты получают по методике примера 38, используя сложный эфир пропановой кислоты примера 35 и 1-хлор-3-иодопропана в качестве исходных материалов. Продукт выделяют в виде масла (71%). Rf 0,38 (силикагель: хлороформ, гексан, 2-пропанол, 2-пропиламин, 200:100:20:1).

Указанное производное глутаровой кислоты связывают с этиловым эфиром цис-3-аминоциклогексанкарбоновой кислоты, используя методику примера 81 для получения трет-бутилового эфира 3- $\{1-[(\text{цис-3-этоксикарбонилциклогексил})\text{карбамоил}]\text{циклопентил}\}-2-(3\text{-хлорпропил})\text{пропановой кислоты}$ в виде масла (77%).

Найдено, %: С 63,31; Н 9,01;

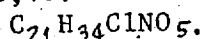
Н 2,94.

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{ClNO}_5$.

Вычислено, %: С 63,60; Н 8,97;
N 2,97.

Указанный диэфир обрабатывают трифторуксусной кислотой по методике примера 242 с получением 3-{1-[(цис-3-этоксикарбонилциклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-(3-хлорпропил)пропановой кислоты в виде масла (76%).

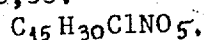
Найдено, %: С 60,13; Н 8,30;
N 3,10.



Вычислено, %: С 60,63; Н 8,24;
N 3,37.

Указанный моноэфир гидролизуют по методике примера 323 с получением целевой дикислоты в виде смолы (80%).

Найдено, %: С 58,77; Н 7,79;
N 3,33.

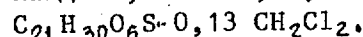


Вычислено, %: С 58,83; Н 7,80;
N 3,61.

Пример 440. 3-{1-[(Цис-3-карбоксициклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-2(фенилсульфонил)этилпропановая кислота.

Трет-бутиловый эфир 3-(1-карбоксициклопентил)-2-[2-(фенилсульфонил)этил]пропановой кислоты получают по методике примера 38, используя в качестве исходных материалов сложный эфир пропановой кислоты примера 35 и фенилвинилсульфон. Продукт выделяют в виде масла (15%).

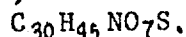
Найдено, %: С 70,25; Н 7,24;



Вычислено, %: С 60,24; Н 7,24.

Указанное производное глутаровой кислоты связывают с этиловым эфиром цис-3-аминоциклогексанкарбоновой кислоты, используя общую методику примера 81, с получением трет-бутилового эфира 3-{1-[(цис-8-этоксикарбонилциклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-[2-(фенил-сульфонил)этил]пропановой кислоты в виде пены (71%).

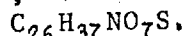
Найдено, %: С 65,53; Н 8,02;
N 2,38.



Вычислено, %: С 63,91; Н 8,05;
N 2,48.

Указанный диэфир обрабатывают трифторуксусной кислотой, используя методику примера 242, с получением 3-{1-[(цис-3-этоксикарбонилциклогексил)карбамоил]циклопентил}-2-[2-(фенил-сульфонил)этил]пропановой кислоты в виде пены (96%).

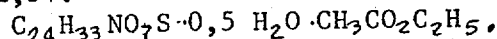
Найдено, %: С 61,90; Н 7,54;
N 2,86.



Вычислено, %: С 61,51; Н 7,35;
N 2,76.

Указанный моноэфир гидролизуют по общей методике примера 323 с получением целевой дикислоты в виде пены (95%).

Найдено, %: С 59,00; Н 6,83;
N 2,51.



Вычислено, %: С 58,92; Н 7,04;
N 2,81.

Соединения являются ингибиторами цинко-зависимой нейтральной эндопептидазы Е.С.3.4.24.11. Этот фермент участвует в разрушении некоторых пептидогормонов, включая натриуретический фактор предсердия (ANF), который выделяется сердцем и который обладает мощной сосудорасширительной, диуретической и натриуретической активностью. Таким образом, предлагаемые соединения, ингибируя нейтральную эндопептидазу Е.С.3.4.24.11, могут потенцировать биологический эффект ANF. Так, в частности, соединения являются диуретическими средствами, характеризующимися полезностью при лечении ряда заболеваний, включая гипертонию, сердечную недостаточность, стенокардию, почечную недостаточность, предменструальный синдром, циклические отеки, болезнь Меньера, гиперальдостеронию (первичную и вторичную) и гиперкальциурию.

Кроме того, благодаря способности потенцировать эффекты ANF соединения обладают полезностью для лечения глаукомы. В качестве дальнейшего результата их способности ингибировать нейтральную эндопептидазу Е.С.3.4.24.11 предлагаемые соединения могут обладать активностью в других терапевтических областях, включая, например, лечение астмы, воспалений, боли, эпилепсии, маниакально-депрессивного психоза, слабоумия и старческого помешательства, ожирения и желудочно-кишечных заболеваний (особенно диарреи и дискинезии кишечника), регулирование отделения желудочной кислоты и лечение гиперенимии.

Как упоминалось, предлагаемые соединения являются мощными ингибиторами нейтральной эндопептидазы (Е.С.

3.4.24.11). Этот фермент участвует в разрушении ряда пептидных гормонов, в частности обнаружено, что он участвует в разрушении натриуретического фактора предсердия (ANF). Этот гормон состоит из семейства родственных натриуретических пептидов, выделяемых сердцем, причем известно, что из них основной циркуляционной формой у людей является 28-аминокислотный пептид, именуемый α -h ANP.

Таким образом, предлагаемые соединения, блокируя разложение ANF эндопептидазой E.C.3.4.24.11, могут потенцировать его биологический эффект и тем самым оказываются диуретическими и натриуретическими средствами для лечения ряда заболеваний, как описано.

Активность против нейтральной эндопептидазы E.C.4.24.11 оценивают по методике, описанной Gafford J.T., Skitgel R.A., Erdos E.G. и Herch L.B. Biochemistry, 1983, 32, p. 3265-3271. Метод предполагает определение концентрации соединения, необходимой для снижения на 50% скорости выделения меченой изотопами гиппуровой кислоты из гиппурил-L-фенилаланил-L-аргинина под действием препарата нейтральной эндопептидазы почек крыс (IC₅₀).

Активность соединений в качестве диуретических средств определяют измерением их способности повышать мочеотделение и выделение натрия-иона находящимися в сознании, подпытываемыми солевым раствором мышами. В этом испытании мышам-самцам (Charles River CD1 22-28 г) акклиматизируют и оставляют голодать на ночь в метаболических поилках. Мышам внутривенно через хвостовую вену вводят дозу испытуемого соединения, растворенного в объеме солевого раствора, эквивалентного 2,5% массы тела. Пробы мочи собирают каждый час в течение 2 ч в предварительно взвешенные пробирки и анализируют на концентрацию электролитов. Объем мочи и концентрацию натрия-иона для подопытных животных сравнивают с контрольной группой, которая получает только солевой раствор. Данные представлены в табл. 25 и 26.

При введении человеку для лечения или профилактики гипертонии, застой-

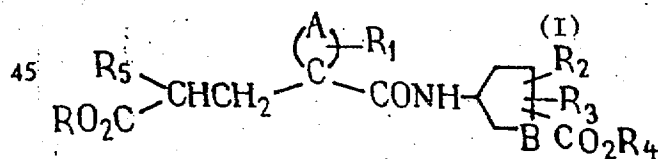
ной сердечной недостаточности или почечной недостаточности оральные дозы соединений обычно составляют 10-1500 мг/сут для среднего взрослого пациента (70 кг). Так, для типичного взрослого пациента индивидуальные таблетки или капсулы содержат 2-300 мг активного соединения в подходящем фармацевтически допустимом носителе или среде для приема однократно или множественными дозами один раз или несколько раз в сутки. Дозировки при внутривенном введении обычно составляют 5-500 мг на единичную дозу в зависимости от конкретных требований. На практике врач определяет фактическую дозировку, наиболее подходящую индивидуальному пациенту, и она зависит от возраста, массы и реакции конкретного пациента. Указанные дозировки являются примерными для усредненного случая, но, естественно, могут быть индивидуальные случаи, когда необходимы большие или меньшие дозировки, и эти диапазоны охватываются изобретением.

Соединения формулы (I) не проявляют признаков острой токсичности.

Изобретение представляет собой новый подход к лечению повышенного кровяного давления, так как в настоящее время отсутствуют соединения, используемые для лечения повышенного кровяного давления, которые действуют за счет подавления эндопептидазы E.C.3.4.24.11.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения спирозамещенных производных глутарамида общей формулы



где А - 5- или 6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, которое может быть сконденсировано с бензольным кольцом;

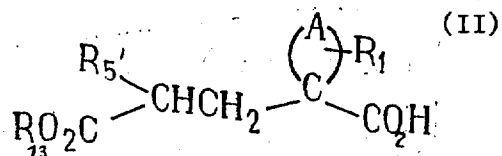
В - группа $(\text{CH}_2)_m$, $m = 1$ или 2;

Р и R₄ - каждый независимо означает водород, C₁-C₄-алкил, бензил;

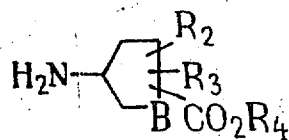
R₁ - H или C₁-C₄-алкил;

- R_2 и R_3 - каждый независимо означает OH , H , C_1 - C_4 -алкил;
- R_5 - C_1 - C_4 -алкил, C_2 - C_4 -алкенил, C_2 - C_4 -алкинил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкенил, NR_6COR_9 , $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, насыщенная гетероциклическая группа C_5 - C_7 с одним или двумя атомами кислорода, или C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей OH , C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкокси (C_1 - C_4 -алкокси), фенил, C_3 - C_7 -циклоалкил, тетрагидрофуранил, пиримидинил, пиримидинил, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $-\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, $\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_{10}$, COR_{11} , CO_3R_{12} ;
- R_6 и R_7 - каждый независимо H , C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, фенил (C_1 - C_4 -алкил), C_2 - C_6 -алкоксиалкил или две группы R_6 и R_7 взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолиногруппу;
- R_8 - H , C_1 - C_4 -алкил;
- R_9 - C_1 - C_4 -алкил, CF_3 , фенил, фенил (C_1 - C_4 -алкил), фенил (C_1 - C_4 -алкокси), фуранил, C_1 - C_4 -алкокси, NR_6R_7 , где R_6 и R_7 имеют указанные значения;
- R_{10} - C_1 - C_4 -алкил;
- R_{11} - C_1 - C_4 -алкил;
- R_{12} - H , C_1 - C_4 -алкил,

или их фармацевтически допустимых солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы



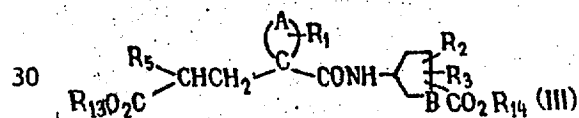
подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где A , B , R_1 , R_2 и R_3 имеют указанные значения;

R_{13} и R_{14} имеют значения R и R_4 , исключая H ,

R_5 имеет значения R_5 , которые могут быть замещены с получением соединений общей формулы

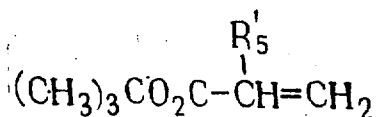


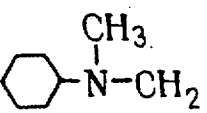
и последующим удалением при необходимости защитной группы, содержащейся в R_5 и одной или обеих групп R_{13} и R_{14} для получения соединения формулы (I), где R и R_4 - H или один из R и R_4 - водород, а другой C_1 - C_4 -алкил, бензил с последующим выделением целевого продукта или переводом его в фармацевтически допустимую соль.

Т а б л и ц а 1

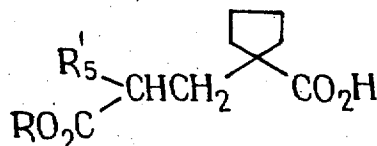
Пример	R_5	Найдено (вычислено), %		
		C	H	N
2	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$	76,37 (76,44)	8,01 (7,90)	-
3	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_2)_2-$	75,95 (76,38)	6,41 (6,41)	5,20 (5,24)
4	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2-$	70,48 (70,32)	7,72 (7,64)	-

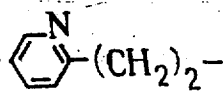
Т а б л и ц а 2

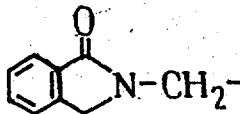
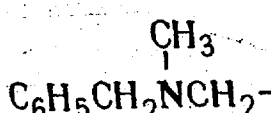
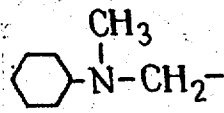
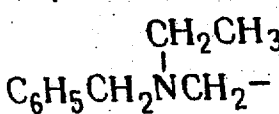


Пример	R'_5	Найдено (вычислено), % или данные тонкослойной хроматографии		
		C	H	N
8	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}}-\text{CH}_2$	Rf 0,5 (силикагель, Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 1:9)		
9		Rf 0,65 (силикагель, Et ₂ O)		
10	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\overset{\text{CH}_2\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}}-\text{CH}_2$	74,41 (74,14)	9,39 (9,15)	5,38 (5,09)
11	$(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{N}-\text{CH}_2$	78,09 (78,30)	8,20 (8,06)	4,18 (4,15)

Т а б л и ц а 3

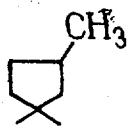


При- мер	R	R'_5	Найдено (вычислено), %, или данные тонкослойной хро- матогрaфии		
			C	H	N
16	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$	71,93 (71,67)	8,09 (8,23)	-
17	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2-$	75,77 (75,76)	7,49 (7,42)	-
18	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	 $(\text{CH}_2)_2-$	Rf 0,2 (силикагель, CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ CO ₂ H, 10:90:1)		
19	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2-$	Rf 0,7 (силикагель, Et ₂ O)		

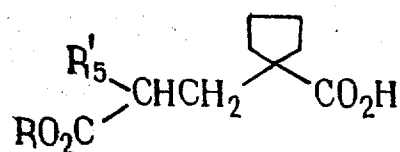
При- мер	R	R ₅ ¹	Найдено (вычислено), % или данные тонкослойной хрома- тографии		
			C	H	N
20	C ₆ H ₅ CH ₂ -	(CH ₃) ₃ CO ₂ CNH-	64,40 (64,43)	7,67 (7,47)	3,55 (3,58)
21	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ S(CH ₂) ₂ -	64,88 (65,12)	7,29 (7,48)	- -
22	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ O ₂ CCH ₂ -	67,52 (67,67)	7,88 (7,74)	- -
23	(CH ₃) ₃ C-		R _f 0,3 (силикагель, CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ 1:9)		
24	(CH ₃) ₃ C-		R _f 0,5 (силикагель, CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ , 1:9)		
25	(CH ₃) ₃ C		R _f 0,5 (силикагель, CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ , 1:9)		
26	(CH ₃) ₃ C-		69,76 (69,70)	9,06 (8,91)	3,55 (3,52)
27	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -	74,38 (74,47)	8,41 (8,26)	2,91 (3,10)
28	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ OCONH-	64,33 (64,43)	7,71 (7,47)	3,29 (3,58)

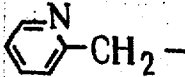
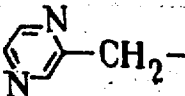
Т а б л и ц а 4

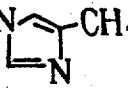
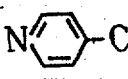
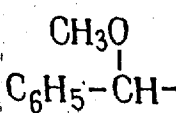
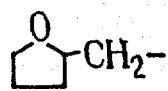
Пример	R		Вычислено (найденно), %	
			C	H
29	CH ₃ (CH ₂) ₂ -		72,27 (72,12)	7,76 (7,65)
30	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -		68,22 (68,65)	7,31 (7,28)

Пример	R		Вычислено (найдено), %	
			C	H
31	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		69,10 (68,94)	8,44 (8,10)
32	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		69,03 (69,34)	7,85 (7,57)
33	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		68,95 (68,94)	8,38 (8,10)
34	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		71,48 (72,23)	6,75 (6,85)

Т а б л и ц а 5

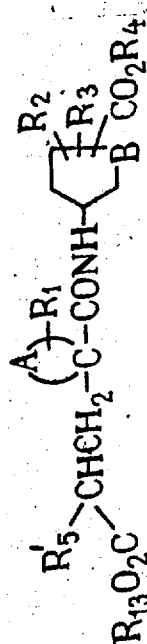


Пример	R	R'_5	Найдено (вычислено), %, или данные тонкослойной хроматографии		
			C	H	N
39	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$		62,38 (61,94)	7,40 (7,72)	3,47 (3,42) (1)
40	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3-$	R_f 0,45 (силикагель, Et_2O , гексан, 2:1)		
41	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}(\text{CH}_2)_3-$	69,94 (64,94)	9,55 (9,62)	-
42	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$	61,86 (61,79)	9,15 (9,15)	-
43	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$		64,35 (64,65)	8,06 (7,84)	8,14 (8,38)

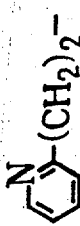
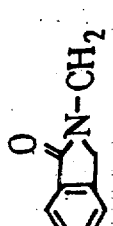
Пример	R	R ₅	Найдено (вычислено), %, или данные тонкослойной хроматографии:		
			C	H	N
44	(CH ₃) ₃ C-	CH ₂ =CH-CH ₂ -	67,72 (68,05)	9,47 (9,28)	-
45	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ -  CH ₂ -	69,28 (69,87)	7,58 (7,82)	6,55 (6,79)
46	(CH ₃) ₃ C-	 CH ₂ -	67,52 (67,53)	8,01 (8,20)	4,24 (4,15) (2)
47	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	68,70 (69,36)	8,68 (8,90)	-
48	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ O-(CH ₂) ₄ -	Rf 0,85 (силикагель, Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 1:4)		
49	(CH ₃) ₃ C-	Br-(CH ₂) ₄ -	55,35 (55,07)	7,87 (8,27)	- (3)
50	(CH ₃) ₃ C-		69,90 (69,59)	8,41 (8,34)	-
51	(CH ₃) ₃ C-		70,55 (70,77)	9,44 (9,38)	-
52	(CH ₃) ₃ C-	 CH ₂ -	Rf 0,4 (силикагель, Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 1:2) (4)		
53	C ₂ H ₅ -	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	Rf 0,15 (силикагель; Et ₂ O, гексан, 1:1)		
54	C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	65,40 (65,60)	9,51 (9,44)	-
55	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ CH ₂ CO-	64,22 (64,41)	8,94 (8,78)	-
56	C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CHCH ₂ -	65,91 (66,11)	8,60 (8,72)	-
57	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ CH=CHCH ₂ -	67,70 (67,85)	9,44 (9,54) (2)	-
58	(CH ₃) ₃ C-	 CH ₂ -	Rf 0,91 (силикагель, этилацетат, толуол 1:1)		

Пример	R	R'	Найдено (вычислено), %, или данные тонкослойной хроматографии		
			C	H	N
59	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$		69,32 (69,64)	9,47 (9,74)	-
60	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$		65,42 (65,36)	8,49 (9,03)	-
61	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$		66,03 (65,36)	9,11 (9,03)	-
62	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$		62,01 (62,05)	8,77 (8,87) (5)	-
63	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$	62,83 (63,28)	9,42 (9,38) (6)	-
64	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	7,19 (7,26)	8,68 (8,41)	-
65	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	73,34 (73,57)	7,97 (7,83) (7)	-
66	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	Rf 0,61 (силикагель, Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 1:4)		
67	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$	70,75 (70,85)	3,03 (3,30) (8)	-
68	CH_3CH_2-	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$	66,69 (67,64)	8,79 (8,32)	-
69	CH_3CH_2-		69,28 (69,36)	9,05 (8,90)	-

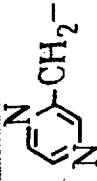
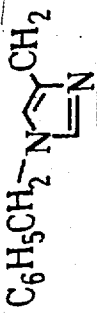
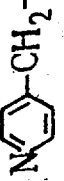
П р и м е ч а н и е. (1) - сольват с $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, 0,2 CH_2Cl_2 ; (2) - 0,25 H_2O ; (3) - сольват с 0,5 $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$; (4) - 2-трифторметилсульфонил-нилоксиметил-2,3,4,5-тетрагидрофуран; (5) - 0,33 H_2O ; (6) - сольват с 0,125 CH_2Cl_2 ; (7) - 0,125 H_2O ; (8) - полугидрат.

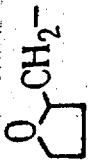


Пример	R	R ₅ '	R ₂	-CO ₂ R ₄	Найдено (вычислено), %, или данные тонкослойной хроматографии		
					C	H	N

82	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	74,21 (74,26)	8,16 (8,12)	2,80 (2,62)
83	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	73,20 (74,26)	7,69 (8,12)	2,60 (2,63)
84	C ₆ H ₅ CH ₂ -		H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	74,53 (74,47)	7,74 (7,43)	4,83 (4,69)
85	C ₆ H ₅ CH ₂ -	(CH ₃) ₃ CO ₂ C(CH ₂) ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	71,72 (71,70)	7,95 (7,97)	2,38 (2,26)
86	C ₆ H ₅ CH ₂ -	(CH ₃) ₃ CO ₂ CNH-	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	68,23 (68,27)	7,71 (7,69)	4,59 (4,55)
87	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ S(CH ₂) ₂ -	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	66,24 (66,77)	8,24 (8,21)	3,22 (2,78)
88	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ O ₂ CCH ₂ -	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	68,51 (68,48)	8,38 (8,34)	2,50 (2,58)
89	(CH ₃) ₃ C-		H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	Rf 0,4 (силикагель; Et ₂ O)		

Продолжение табл. 6

Пример	R	R ₅ ¹	R ₂	-CO ₂ R ₄	Найдено (вычислено), %, или данные тонкослойной хроматографии			
					C	H	N	
90	(CH ₃) ₃ C-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{-}$ CH_3	H	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис) (4)	Rf 0,8 (силикагель, Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ ; 1:9)			
91	(CH ₃) ₃ C-	CH_3 Cyclohexyl-N-CH ₂ -	H	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	Rf 0,85 (силикагель, CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ , 1:9)			
92	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ OCH ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	69,56 (69,43)	8,78 (8,64)	2,82 (2,79)	
93	(CH ₃) ₃ C-		H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	70,60 (70,49)	8,20 (7,91)	4,92 (4,95)	(3)
94	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	70,32 (70,29)	9,02 (8,94)	2,56 (2,64)	
95	(CH ₃) ₃ C-	C ₂ H ₅ O(CH ₂) ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	70,22 (70,29)	8,93 (8,94)	2,69 (2,64)	
96	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	67,82 (68,23)	8,53 (8,68)	2,47 (2,57)	
97	(CH ₃) ₃ C-		H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	68,51 (68,79)	7,85 (7,94)	7,66 (7,52)	
98	(CH ₃) ₃ C-	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	72,13 (72,40)	8,65 (8,71)	3,18 (2,81)	
99	(CH ₃) ₃ C-		H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	71,70 (71,67)	7,51 (7,91)	6,42 (6,60)	(2)
100	(CH ₃) ₃ C-		H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	71,75 (72,23)	8,14 (8,08)	5,22 (5,11)	

Пример	R	R ₅ ¹	R ₂	-CO ₂ R ₄	Найдено (вычислено), Z, или данные тонкослойной хроматографии		
					C	H	N
101	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ -C≡CH ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	72,84 (73,05)	8,55 (8,50)	2,83 (2,75)
102	(CH ₃) ₃ C-	Br(CH ₂) ₄ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	62,81 (62,83)	7,76 (7,82)	2,26 (2,36)
103	(CH ₃) ₃ C-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-}\overset{\text{OCH}_3}{\text{O}}$	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	72,74 (72,76)	8,30 (8,20)	2,49 (2,42)
104	(CH ₃) ₃ C-		H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	73,60 (73,71)	8,92 (8,81)	2,60 (2,61)
105	(CH ₃) ₃ C-		H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	70,10 (70,36)	8,94 (8,77)	2,56 (1) (2,56)
106	C ₂ H ₅ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	66,69 (66,43)	8,67 (8,28)	2,78 (5) (2,66)
107	C ₂ H ₅ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	71,20 (71,30)	9,00 (8,76)	3,14 (2,97)
108	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	4-C ₂ H ₅ (цис)	3-CO ₂ CH ₃ (цис)	71,60 (71,72)	8,95 (8,93)	2,73 (2,88)
109	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	5-CH ₃ (цис)	3-CO ₂ CH ₃ (цис)	71,29 (71,30)	8,39 (8,76)	2,90 (2,97)
110	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	6-C ₂ H ₅ (цис)	3-CO ₂ CH ₃ (цис)	68,97 (68,96)	8,48 (8,59)	2,68 (6) (2,77)
111	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	6-CH ₃ (цис)	3-CO ₂ CH ₃ (цис)	68,80 (68,96)	8,50 (8,48)	2,84 (2,87)
112	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	6-CH ₃ (цис)	3-CO ₂ CH ₃ (цис)	71,39 (71,30)	(8,88) (8,76)	2,74 (2,97)

Пример	R	R ₅ ¹	R ₂	-CO ₂ R ₄	Найдено (вычислено), %, или данные тонкослойной хроматографии		
					C	H	N
113	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	6-CH ₃ II	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	73,51 (73,64)	8,06 (8,14)	2,82 (1) (2,60)
114	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	H	4-CO ₂ C(CH ₃) ₃ (цис)	69,52 (69,87)	8,98 (8,80)	2,58 (2,72)
115	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	4-CO ₂ C(CH ₃) ₃ (цис)	72,49 (72,11)	8,88 (9,08)	2,70 (2,80)
116	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	H	4-CO ₂ C(CH ₃) ₃ (цис)	69,19 (69,77)	8,78 (9,23)	3,42 (3,13)
117	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	H	4-CO ₂ C(CH ₃) ₃ (цис)	72,84 (73,05)	8,55 (8,50)	2,63 (2,70)
118	CH ₃ CH ₂ -		H	4-CO ₂ C(CH ₃) ₃ (цис)	70,02 (70,04)	9,29 (9,55)	2,77 (1) (2,92)
119	(CH ₃) ₃ C-		H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	71,06 (70,56)	8,40 (8,60)	2,88 (2,65)
120	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ O ₂ C- 	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	70,22 (70,17)	8,08 (8,04)	2,11 (7) (2,21)
121	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ O- 	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	75,40 (75,31)	8,18 (7,86)	2,07 (2,14)
122	(CH ₃) ₃ C-		H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	66,79 (67,06)	8,52 (9,31)	3,08 (3,01)
123	(CH ₃) ₃ C-		H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	62,98 (63,32)	8,67 (8,87)	2,97 (1) (2,71)

Продолжение табл. 6

Пример	R	R ₅ '	R ₂	-CO ₂ R ₄	Найденс (вычислено), %, или данные тонкослойной хроматографии		
					C	H	N
124	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ OCH ₂ CH- CH ₃	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	67,01 (66,78)	9,84 (9,70)	2,98 (3,00)
125	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	73,57 (73,94)	8,49 (8,30)	2,58 (2,53) (1)
126	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ O ₂ CNH- CH ₂ CH ₃	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	66,52 (66,15)	8,18 (8,14)	5,10 (5,14)
127	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ NCH ₂ - CH ₂ CH ₃	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	69,46 (69,37)	9,22 (9,11)	5,14 (5,03) (3)
128	(CH ₃) ₃ C-	CH ₂ =CHCH ₂ -	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	68,94 (68,93)	9,55 (9,49)	3,16 (3,22)
129	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ CH ₂ CO-	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	66,47 (66,49)	9,27 (9,15)	2,84 (3,10)
130	(CH ₃) ₃ C	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ N-CH ₂ -	H	4-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	73,38 (73,48)	8,87 (8,67)	4,42 (4,68)
131	C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CHCH ₂	H	4-CO ₂ C(CH ₃) ₃ (цис)	68,92 (68,93)	9,33 (9,49)	3,16 (3,22)
132	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	Rf 0,5 (силикагель, Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ 1:9)		
133	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ O ₂ CNH-	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅	66,06 (66,15)	8,20 (8,14)	4,92 (5,14)
134	(CH ₃) ₃ C	CH ₃ CH=CHCH ₂ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅	69,71 (69,45)	9,54 (9,64)	2,67 (3,12)
135	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	2-OH (цис)	4-CO ₂ CH ₃	64,59 (64,91)	7,88 (7,88)	3,19 (2,79) (5)

Продолжение табл. 6

Пример	R	R ₅ '	R ₂	-CO ₂ R ₄	Найдено (вычислено), %, или данные тонкослойной хроматографии		
					C	H	N
136	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅	64,34 (64,57)	9,37 (9,38)	3,35 (2,90)
137	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	H	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	67,55 (68,23)	8,71 (8,68)	2,73 (2,57)
138	(CH ₃) ₃ C-		H	3-CO ₂ C ₂ H ₅	65,73 (67,79)	9,12 (8,34)	2,75 (2) (2,95)
139	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅	67,43 (67,08)	8,99 (9,23)	3,33 (3,13)
140	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅	71,08 (71,31)	8,67 (8,76)	2,88 (2,97)
141	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	H	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	70,57 (70,52)	7,81 (7,83)	2,25 (2,42)
142	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅	66,73 (67,28)	8,35 (8,37)	2,59 (2,71)
143	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	73,42 (73,64)	8,13 (8,14)	2,73 (1) (2,60)
144	(CH ₃) ₃ C-		H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	68,18 (68,71)	9,06 (8,89)	3,28 (3,34)
145	(CH ₃) ₃ C-		H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	-	RF 0,73 (1:1)	-
146	(CH ₃) ₃ C-		H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	-	RF 0,89	-
147	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ O(CH ₂) ₄ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	69,89 (69,93)	9,22 (9,24)	2,88 (2) (2,47)

Продолжение табл. 6

Пример	R	R ₅ ¹	R ₂	-CO ₂ R ₄	Найдено (вычислено), %, или данные тонкослойной хроматографии		
					C	H	N
148	(CH ₃) ₃ C-	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	68,06 (68,23)	9,25 (9,51)	3,22 (1) (3,18)
149	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ -C≡CH ₂ -	H	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ (цис)	71,56 (7,78)	8,34 (8,55)	2,64 (2) (2,70)
150	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	5-CH ₃ (цис)	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)		Rf 0,92	
151	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	6-C ₂ H ₅ (цис)	3-CO ₂ C ₂ H ₅ (цис)	7,14 (70,73)	8,92 (8,92)	2,77 (8) (2,74)

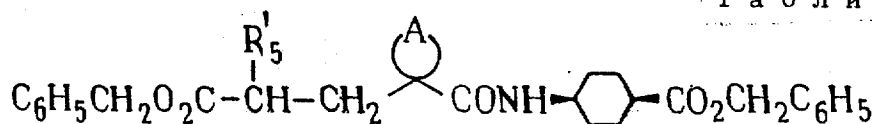
Примечание. (1) - 0,25 гидрат; (2) - 0,5 гидрат; (3) - сольват с 0,2 CH₂Cl₂; (4) - амин (Johnson T.P. et al., J. Med. Chem., 1971, 14, 600); (5) - сольват с 0,1 CH₂Cl₂; (6) - сольват с 0,5 CH₂Cl₂; (7) - 0,75 гидрат; (8) - сольват с 0,143 CH₂Cl₂.

Т а б л и ц а 7

$$\text{RO}_2\text{C}-\overset{\text{R}'_5}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{Cyclohexyl}-\text{CO}_2\text{R}_4$$

Пример	R	R' ₅	R ₂	R ₃	-CO ₂ R ₄	Найдено (Вычислено), %		
						C	H	N
152	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	3-(CH ₂) ₂ CH ₃ (цис)	H	3-CO ₂ CH ₃ (транс)	68,85 (68,81)	8,32 (8,66)	2,82 (2,77)
153	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	3-(CH ₂) ₂ CH ₃ (цис)	5-OH (транс)	3-CO ₂ CH ₃ (транс)	66,36 (66,13)	8,38 (8,42)	2,63 (2,66)

Т а б л и ц а 8



Пример	R' ₅	A	Найдено (Вычислено), %		
			C	H	N
154	CH ₃ (CH ₂) ₂ -		73,82 (74,55)	7,50 (7,76)	2,61, (2,63)
155	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -		72,02 (72,37)	7,63 (7,55)	2,70 (2,56)
156	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -		72,01 (72,44)	7,95 (8,04)	2,35 (2,48)
157	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -		72,91 (72,70)	8,09 (7,72)	2,55 (2,49)
158	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -		72,71 (72,44)	8,32 (8,05)	2,74 (2,48)
159	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -		74,01 (74,34)	7,45 (7,25)	2,30 (2,34)

Т а б л и ц а 9

Пример	R ₁₆	Найдено (вычислено), % или данные тонкослойной хроматографии		
		C	H	N
164		R _f 0,6 (силикагель, Et ₂ O)		
165	(CH ₃) ₂ N-	R _f 0,6 (силикагель, Et ₂ O)		
166	CH ₃ NH-	70,65 (70,81)	7,66 (7,69)	4,83 (4,86)

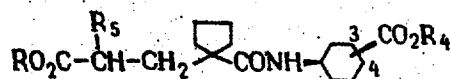
Продолжение табл. 9

Пример	R_{16}	Найдено (вычислено), % или данные тонкослойной хроматографии		
		C	H	N
167		72,17 (72,35)	8,10 (7,99)	4,61 (4,44)
168		70,25 (70,88)	7,89 (7,93)	4,19 (4,24)
169		66,67 (66,95)	6,86 (6,71)	6,31 (6,51)

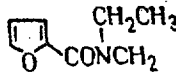
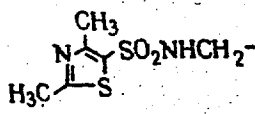
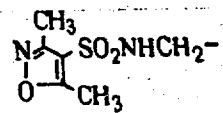
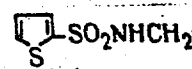
Таблица 10

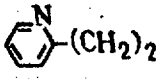
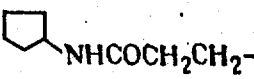
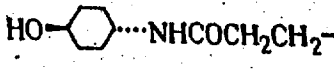
Пример	R	R'_5	$-\text{CO}_2\text{R}_4$	Найдено (Вычислено), %, или данные тонкослойной хроматографии		
				C	H	N
181	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$		$4-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (цис)	Rf 0,23 (силикагель, CH_2Cl_2 , CH_3OH , NH_4OH , 90:10:1)		
182	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$		$4-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (цис)	Rf 0,20 (силикагель, CH_2Cl_2 , CH_3OH , NH_4OH , 90:10:1)		
183	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$		$4-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (цис)	Rf 0,41 + 0,39 (силикагель, CH_2Cl_2 , CH_3OH , NH_4OH , 90:10:1)		
184	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	NH_2CH_2-	$4-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (цис)	64,80 (65,08)	9,28 (9,50)	6,76 (6,60)
185	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	NH_2CH_2-	$3-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (цис)	64,76 (65,06)	9,63 (9,50)	6,55 (6,60)

Таблица 11

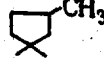


Пример	R	R_5	CO_2R_4	Выделенная форма	Найдено (Вычислено), %		
					C	H	N
189	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CONH}$	$4-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	Твердое ве- щество (т.пл. 122- 126°C)	68,15 (68,15)	8,36 (8,39)	5,17 (5,30)
190	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHCONH}$	$4-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	Масло	65,87 (66,27)	8,37 (8,34)	7,58 (7,73)
191	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}$	$4-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	Масло	57,65 (58,11)	8,60 (8,58)	5,30 (5,42)
192	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}$	$4-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	Белое твер- дое ве- щество (т.пл. 133- 135°C)	61,59 (61,67)	7,94 (7,85)	4,69 (4,96)

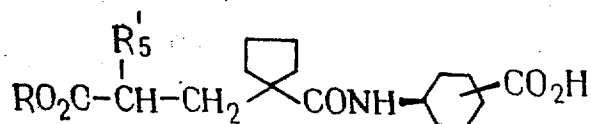
Пример	R	R ₃	CO ₂ R ₄	Выделенная форма	Найдено (Вычислено), %		
					C	H	N
193	(CH ₃) ₃ C-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONCH}_2\text{-}$ CH_2CH_3	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло	67,51 (67,55)	8,55 (8,59)	5,02 (4,78)
194	(CH ₃) ₃ C-	 $\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло	65,74 (65,91)	8,52 (8,48)	5,21 (5,13)
195	(CH ₃) ₃ C-	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NCH}_2\text{-}$ CH_2CH_3	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло (0,5 H ₂ O)	57,67 (57,45)	8,48 (8,54)	5,17 (5,12)
196	(CH ₃) ₃ C-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-OCONH-CHCH}_2\text{-}$ (диастереомер А) CH_3	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Твердое ве- щество (т.пл. 89- 90°C)	67,87 (67,55)	9,09 (8,59)	4,67 (4,58)
197	(CH ₃) ₃ C-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-OCONH-CHCH}_2\text{-}$ (диастереомер В) CH_3	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло (0,25 CH ₂ Cl ₂)	65,71 (65,68)	8,51 (8,37)	4,60 (4,61)
198	(CH ₃) ₃ C-	$\text{CH}_3\text{OCONH-CHCH}_2\text{-}$ (диастереомер А) CH_3	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Твердое ве- щество (122-124°C)	62,96 (63,50)	8,77 (9,08)	5,06 (5,49)
199	(CH ₃) ₃ C-	$\text{CH}_3\text{OCONH-CHCH}_2\text{-}$ (диастереомер В) CH_3	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло	63,04 (63,50)	8,66 (9,08)	4,83 (5,49)
200	(CH ₃) ₃ C-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH-CH-}$ CH_2CH_3	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло (0,08 CH ₂ Cl ₂)	66,90 (66,91)	8,34 (8,52)	4,61 (4,72)
201	(CH ₃) ₃ C-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{-}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	67,87 (68,15)	8,40 (8,39)	5,29 (5,30)
202	(CH ₃) ₃ C-	$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2\text{-}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло (0,3H ₂ O)	63,56 (63,53)	9,03 (9,10)	6,15 (5,93)
203	(CH ₃) ₃ C-	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{-}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	58,54 (58,84)	8,48 (8,74)	5,50 (5,28)
204	(CH ₃) ₃ C-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{-}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	60,55 (61,68)	7,89 (7,85)	4,87 (4,96)
205	(CH ₃) ₃ C-	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Твердое ве- щество (111-113°C)	50,88 (50,91)	7,20 (6,87)	4,97 (5,16)
206	(CH ₃) ₃ C-	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{-}$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	52,33 (51,79)	7,28 (7,06)	5,00 (5,03)
207	(CH ₃) ₃ C-	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH-}$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло	58,30 (58,11)	8,81 (8,58)	5,57 (5,42)
208	(CH ₃) ₃ C-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{-}$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена (0,5 H ₂ O)	60,62 (60,71)	7,98 (7,91)	4,96 (4,88)
209	(CH ₃) ₃ C-	 $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{-}$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло (0,25 H ₂ O)	55,54 (55,65)	7,45 (7,59)	6,65 (6,95)
210	(CH ₃) ₃ C-	 $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{-}$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло (0,25 H ₂ O)	57,11 (57,17)	7,72 (7,80)	7,05 (7,14)
211	(CH ₃) ₃ C-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{-}$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло	67,52 (67,57)	8,35 (8,41)	5,27 (5,25)
212	(CH ₃) ₃ C-	 $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{-}$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	56,39 (56,82)	7,51 (7,42)	4,75 (4,94)
213	(CH ₃) ₃ C-	$\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NHCH}_2\text{-}$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	60,77 (60,58)	7,72 (7,80)	4,78 (4,71)

Пример	R'_5	Выделенная форма	Найдено (Вычислено), %		
			С	Н	Н
218	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$	Пена	64,26 (64,56)	8,92 (8,84)	3,84 (3,96)
219	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2-$	Пена (0,1 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, 0,7 CH_2Cl_2)	68,23 (68,33)	8,02 (7,95)	3,16 (3,26)
220	 $(\text{CH}_2)_2-$	Пена (1,16 H_2O)	63,64 (63,18)	7,83 (7,85)	5,80 (6,40)
221	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2-$	Пена (0,75 H_2O)	60,82 (60,97)	8,66 (8,57)	3,16 (3,09)
222	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNHCO}(\text{CH}_2)_2-$	Пена (0,75 H_2O)	60,38 (60,32)	8,55 (8,63)	5,84 (6,40)
223	$(\text{CH}_3)_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_2-$	Пена (1,25 H_2O)	58,27 (58,25)	8,65 (8,50)	5,90 (6,47)
224	$\text{CH}_3\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2-$	Пена (0,75 H_2O)	58,85 (58,59)	8,17 (8,23)	6,29 (6,83)
225	$\text{H}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_2-$	Пена (1,5 H_2O)	56,26 (55,73)	8,08 (8,12)	6,19 (6,84)
226	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}-$	Твердое вещество (т.пл. 208–209°C)	64,25 (64,17)	7,49 (7,02)	6,00 (6,51)
227	$\text{CF}_3\text{CONH}-$	Твердое вещество т.пл. 136° (разн.) (0,75 H_2O)	49,68 (49,60)	6,41 (6,13)	6,13 (6,43)
228	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-$	Твердое вещество (0,25 H_2O)	59,77 (59,90)	8,17 (8,17)	6,77 (6,99)
229	 $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2-$	Пена (0,5 H_2O)	62,98 (62,72)	8,63 (8,55)	5,77 (6,10)
230	 $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2-$	Пена (0,25 H_2O)	61,65 (61,90)	8,24 (8,42)	5,3 (5,77)
231	$\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2-$	Пена (0,25 H_2O)	58,91 (58,83)	8,06 (7,67)	3,32 (3,61)

Т а б л и ц а 13

Пример	R'_5		Выделенная форма	Найдено (Вычислено), %		
				С	Н	Н
232	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		Смола	61,75 (62,64)	8,53 (8,67)	3,55 (3,65)
233	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		Пена	62,60 (62,64)	8,94 (8,67)	3,10 (3,65)
234	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		Пена спадает при 70°C	65,94 (66,16)	8,04 (7,49)	3,30 (3,36)

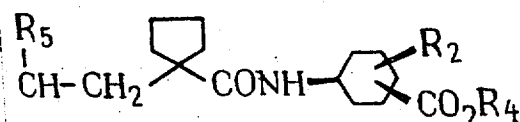
Т а б л и ц а 14.



Пример	R	R' ₅	-CO ₂ H	Найдено (Вычислено), %		
				C	H	N
235	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	3-CO ₂ H	64,45 (64,56)	8,83 (8,84)	3,93 (3,96)
236	C ₂ H ₅	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	4-CO ₂ H	61,80 (61,81)	6,64 (8,72)	3,28 (3,28)
237	C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	4-CO ₂ H	65,22 (65,09)	9,35 (9,28)	3,73* (3,61)
238	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	65,88 (66,11)	9,36 (9,25)	3,46 (3,69)

*0,3 H₂O

Т а б л и ц а 15



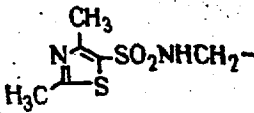
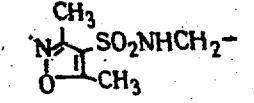
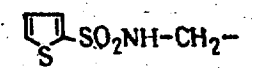
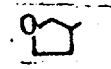
Пример	R' ₅	R ₂	CO ₂ R ₄	Данные тонкослойной хроматографии		
				C	H	N
239	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	5-CH ₃ (цис)	3-CO ₂ C ₂ H ₅	R _f 0,8 (силикагель, этилацетат)		
240	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	6-C ₂ H ₅ (цис)	3-CO ₂ C ₂ H ₅	R _f 0,67 (силикагель, этилацетат)		

Т а б л и ц а 16



Пример	R' ₅	-CO ₂ R ₄	Выделенная форма	Найдено (Вычислено), %, по данным тонкослойной хроматографии		
				C	H	N
243	CH ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Масло	68,72 (68,47)	8,23 (8,30)	2,86 (2,96)
244	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	4-CO ₂ -CH ₂ C ₆ H ₅	Масло (0,75 H ₂ O)	66,61 (66,57)	8,22 (8,38)	2,88 (2,88)
245	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Масло (0,25 H ₂ O)	65,69 (65,63)	8,10 (8,06)	2,79 (2,83)
246	 -CH ₂ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Смола	R _f 0,7 (силикагель, CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H 90:10:1)		

Пример	R ⁵	-CO ₂ R ⁴	Выделенная форма	Найдено (Вычислено), %, или данные танкослойной хрома- тографии		
				C	H	N
247		4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	То же	Rf 0,7 (силикагель, CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H 90:10:1)		
248	CH ₂ =CH-CH ₂ -	4-CO ₂ -CH ₂ C ₆ H ₅	Масло	Rf 0,7 (силикагель, CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅)		
249	CH ₃ COCH ₂ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Смола	Rf 0,2 (силикагель, CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH 95:5)		
250		4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	То же	Rf 0,4 (силикагель, CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H 90:10:1)		
251		4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Смола	Rf 0,6 (силикагель, CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H 90:10:1)		
252	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Твердое вещество т.пл. 126-128°C	71,38 (71,49)	7,83 (7,78)	3,05 (3,09)
253		4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Смола	72,03 (72,32)	8,29 (8,16)	2,81 (2,91)
254		4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Масло	71,29 (71,38)	7,69 (7,54)	2,64 (2,69)
255		4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Масло (0,2 H ₂ O)	68,78 (68,74)	7,96 (8,12)	2,86 (2,86)
256	C ₆ H ₅ CH ₂ NCH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена (соль три- фторуксусной кислоты)	60,04 (59,39)	7,31 (7,04)	4,94 (4,78)
257		3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Масло (хлористо- водородн. соль)	Rf 0,25 (силикагель, CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ 1:9)		
258	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	Rf 0,15 (силикагель, CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H 95:5:0,5)		
259		4-CO ₂ C ₂ H ₅	То же	Rf 0,10 (силикагель, CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅)		
260		4-CO ₂ C ₂ H ₅	"	Rf 0,5 (силикагель, CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ 1:9)		
261	CF ₃ CO ₂ (CH ₂) ₄ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	"	60,96 (61,15)	6,79 (6,72)	2,36 (2,46)
262	C ₆ H ₅ CH ₂ OCONH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	"	Rf 0,25 (силикагель, CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ 10:90)		
263	C ₆ H ₅ SO ₂ NH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Твердое вещество т.пл. 175-177°C	58,16 (58,28)	6,98 (6,93)	5,60 (5,67)
264	C ₆ H ₅ CH ₂ CONH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	Rf 0,45 (силикагель, CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ 10:90)		
265	C ₆ H ₅ CH ₂ NHCONH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	Rf 0,3 (силикагель, CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ 10:90)		
266	CH ₃ (CH ₂) ₂ SO ₂ NH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Твердое вещество, т.пл. 159-162°C	55,02 (54,76)	8,13 (7,88)	5,89 (6,08)
267	C ₆ H ₅ CH ₂ SO ₂ NH-	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Белое твердое ве- щество, т.пл. 161- 164°C	59,12 (59,03)	7,13 (7,13)	5,69 (5,51)
268		4-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло (0,1 CH ₂ Cl ₂)	64,30 (64,82)	8,02 (7,89)	5,10 (5,20)
269		4-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	Rf 0,4 (силикагель, CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ 10:90)		
270	CH ₃ SO ₂ NCH ₂ -	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло	Rf 0,45 (силикагель, CH ₃ OH, CH ₂ Cl ₂ 10:90)		

Пример	R ₅	-CO ₂ R ₄	Выделенная форма	Найдено (Вычислено), % данные тонкослойной хрома- тографии		
				C	H	N
271	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH}-\overset{\text{CH}_3}{\text{CHCH}_2}-$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло (1,0 H ₂ O)	63,44 (63,48)	7,79 (8,08)	4,47 (5,11)
272	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH}-\overset{\text{CH}_3}{\text{CHCH}_2}-$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Смола (0,75 H ₂ O)	64,29 (64,00)	7,79 (8,06)	4,62 (5,15)
273	$\text{CH}_3\text{OCONH}-\overset{\text{CH}_3}{\text{CHCH}_2}-$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	60,94 (60,77)	8,49 (8,43)	5,97 (6,17)
274	$\text{CH}_3\text{OCONH}-\overset{\text{CH}_3}{\text{CHCH}_2}-$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	То же	RF 0,3 (силикагель, CH ₃ OH:CH ₂ Cl ₂ 5:95)		
275	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH}-\overset{\text{CH}_2\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	"	65,25 (65,63)	7,40 (7,98)	4,77 (5,28)
276	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2-$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Твердое вещество, т.пл. 167-168°C	66,08 (66,08)	7,77 (7,68)	5,73 (5,93)
277	$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2-$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	61,71 (61,44)	8,57 (8,35)	6,73 (6,83)
278	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена 0,5 H ₂ O	54,66 (54,64)	8,03 (8,13)	5,73 (5,79)
279	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена (1,0 H ₂ O)	57,16 (57,02)	6,98 (7,27)	5,34 (5,31)
280	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Смола	56,61 (56,60)	8,13 (7,92)	2,87 (3,14)
281	NH_2CH_2-	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло	RF 0,4 (силикагель, CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H, 80:20:1)		
282	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}-$	4-CO ₂ C ₂ H ₅	Твердое вещество, т.пл. 117°C	46,77 (46,90)	6,36 (6,01)	5,56 (5,76)
283	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Твердое вещество, т.пл. 176-177°C	47,62 (47,99)	5,96 (6,24)	5,59 (5,60)
284	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}-$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	54,22 (54,76)	7,94 (7,88)	5,93 (6,08)
285	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена (0,25 H ₂ O)	58,73 (58,51)	6,89 (7,17)	5,50 (5,46)
286		3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	53,08 (53,02)	6,96 (6,86)	7,60 (7,73)
287		3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	54,43 (54,63)	7,06 (7,07)	8,44 (7,96)
288	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2-$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена (0,375 H ₂ O)	65,02 (65,14)	7,67 (7,67)	5,43 (5,84)
289		3-CO ₂ C ₂ H ₅	То же	52,91 (52,97)	6,39 (6,72)	5,28 (5,39)
290	$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	58,24 (57,97)	7,08 (7,11)	5,22 (5,20)
291	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2-$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена (0,25 H ₂ O)	66,18 (66,38)	8,67 (8,99)	3,66 (3,52)
292	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	62,19 (61,80)	9,00 (8,72)	3,32 (3,28)
293	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	То же	67,55 (68,23)	8,71 (8,68)	2,73 (2,57)
294		3-CO ₂ C ₂ H ₅	"	64,07 (64,52)	8,77 (8,62)	3,79 (3,42)

Пример	R ₅	-CO ₂ R ₄	Выделенная форма	Найдено (Вычислено), %, или данные тонкослойной хрома- тографии		
				C	H	N
295	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена (0,5 H ₂ O)	65,80 (65,97)	8,35 (8,56)	3,80 (3,50)
296	CH ₃ -C≡C-CH ₂ -	3-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Стекло (0,6 H ₂ O)	69,86 (69,83)	7,55 (7,86)	3,25 (3,02)
297		3-CO ₂ C ₂ H ₅	Пена	68,00 (68,71)	8,89 (8,89)	3,43 (3,34)
298		3-CO ₂ C ₂ H ₅	Масло	67,25 (67,78)	9,01 (9,15)	3,27 (3,43)
299	C ₆ H ₅ CH ₂ O(CH ₂) ₄ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	То же	Rf 0,18 (силикагель, CH ₂ Cl ₂ , эфир 1:1)		
300	CH ₂ =CH-CH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	"	66,08 (66,46)	8,76 (8,76)	3,56 (3,69)
301		4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Смола	68,05 (68,76)	7,56 (7,91)	3,08 (2,97)
302	CH ₃ NHCO-  -CH ₂ -	4-CO ₂ C ₂ H ₅	0,125 CH ₂ Cl ₂	65,76 (65,52)	8,07 (7,75)	5,62 (5,64)
303		4-CO ₂ C ₂ H ₅	Смола	Использовано сразу для при- мера 370		
304		4-CO ₂ C ₂ H ₅	То же	Rf 0,6 (силикагель, CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H, 80:20:1)		
305	CH ₃ OCH ₂ CH- CH ₃	4-CO ₂ C ₂ H ₅	"	Rf 0,65 (силикагель, CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ H, 90:10:1)		
306	-CH ₃ (CH ₂) ₃ CO ₂ (CH ₂) ₄ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	(0,25 H ₂ O)	68,35 (68,35)	8,81 (8,51)	2,70 (2,49)
307	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Смола	Rf 0,5 (силикагель, диэтиловый эфир)		
308	 -CH ₂ -	3-CO ₂ C ₂ H ₅	То же	66,70 (67,14)	9,08 (8,96)	3,41 (3,56)

* С использованием сложного эфира примера 214.

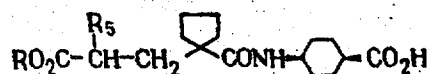


Таблица 17

Пример	R ₅	R	Выделенная форма	Найдено (Вычислено), %		
				C	H	N
309	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	Смола (0,5 H ₂ O)	66,53 (66,60)	8,03 (8,38)	2,98 (2,99)
310	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	(0,5 H ₂ O)	69,13 (69,00)	8,37 (8,46)	2,86 (3,10)
311	CH ₃ C≡CCH ₂ -	C ₂ H ₅ -	Смола	66,87 (67,49)	8,75 (8,49)	3,56 (3,58)
312	CH ₃ C≡CCH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	Твердое вещество, т.пл. 107-110°C (0,5 H ₂ O)	70,28 (70,10)	7,74 (7,85)	3,03 (3,03)
313	CH ₂ =CHCH ₂ -	C ₂ H ₅ -	Твердое вещество, т.пл. 111-113°C	66,20 (66,46)	8,78 (8,76)	3,49 (3,69)
314		C ₂ H ₅ -	Пена (0,75 H ₂ O)	66,62 (66,56)	8,87 (8,96)	3,32 (3,23)

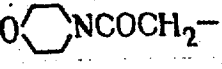
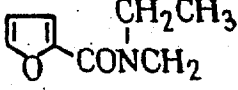
$$\text{HO}_2\text{C}-\overset{\text{R}_5}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{Cyclopentyl}-\text{CONH}-\text{Cyclohexyl}-\text{CO}_2\text{H}$$

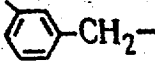
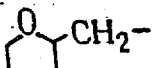
Пример	R ₅	-CO ₂ H	Выделенная форма	Найдено (Вычислено), %		
				C	H	N
316		4-CO ₂ H	Пена (0,25 H ₂ O)	62,99 (63,05)	8,53 (8,44)	3,44 (3,50)
317		3-CO ₂ H	Пена (гидрохлорид)	61,37 (60,94)	8,92 (8,74)	5,94 (5,91)
318		4-CO ₂ H	Пена (1,25 H ₂ O)	62,68 (62,68)	7,21 (7,26)	5,34 (5,84)
319	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	3-CO ₂ H	Пена (0,5 H ₂ O)	59,05 (58,80)	8,33 (8,39)	3,51 (3,43)
320	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO ₂ (CH ₂) ₄ -	4-CO ₂ H	Пена	64,59 (64,20)	8,50 (8,84)	3,05 (3,00)
321	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-CO ₂ H	Твердое вещество, т.пл. 164-165°C (0,75 H ₂ O)	66,61 (66,56)	7,56 (7,90)	3,57 (3,38)

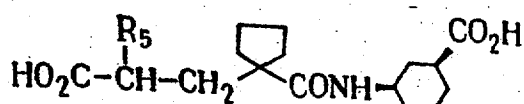
Таблица 19

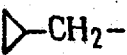
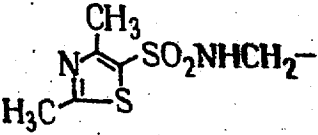
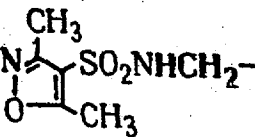
$$\text{HO}-\overset{\text{R}_5}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{Cyclopentyl}-\text{CONH}-\text{Cyclohexyl}-\text{CO}_2\text{H}$$

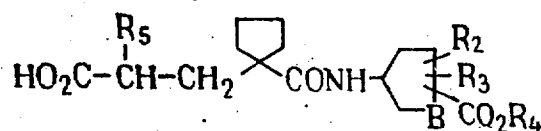
Пример	R ₅	Выделенная форма	Найдено (Вычислено), %		
			C	H	N
324	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	Пена (0,3 H ₂ O)	61,78 (61,77)	8,50 (8,71)	3,51 (3,60)
325	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	Твердое вещество белого цвета, т.пл. 117-119°C	60,23 (60,13)	8,46 (8,33)	3,31 (3,51)
326		Пена (0,75 H ₂ O)	63,43 (63,52)	7,32 (7,63)	6,47 (6,74)
327		Пена (0,75 H ₂ O)	60,90 (60,70)	7,51 (7,36)	10,30 (10,11)
328	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Пена (0,25 H ₂ O)	64,14 (64,11)	8,52 (8,35)	4,13 (3,94)
329	CH ₃ COCH ₂ -	Пена (0,12 CH ₂ Cl ₂)	60,77 (60,81)	7,99 (7,81)	3,31 (3,71)
330	C ₆ H ₅ CH ₂ -N-CH ₂ -	Пена (3 H ₂ O)	60,71 (60,54)	6,65 (7,72)	7,88 (7,85)
331		Пена (0,5 H ₂ O) (0,3 CH ₂ Cl ₂)	60,67 (60,99)	7,05 (7,26)	6,33 (6,37)
332	CH ₃ C≡C-CH ₂ -	Твердое вещество, т.пл. 196-198°C	65,98 (66,09)	8,13 (8,04)	3,98 (3,85)
333		Твердое вещество (0,2 H ₂ O)	66,85 (66,88)	8,51 (8,52)	3,43 (3,55)
334	C ₆ H ₅ -CH	Твердое вещество, т.пл. 167-168°C	66,75 (66,80)	7,77 (7,71)	3,10 (3,25)

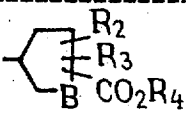
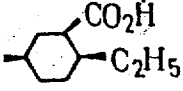
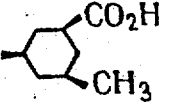
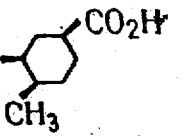
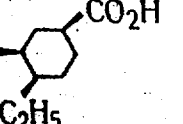
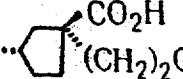
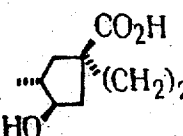
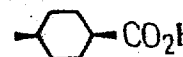
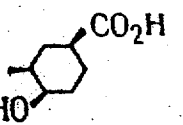
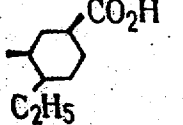
Пример	R ₅	Выделенная форма	Найдено (Вычислено), %		
			C	H	N
335	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$	Пена (0,5 H ₂ O)	66,65 (66,20)	7,97 (8,22)	7,09 (6,18)
336	$\text{CH}_3\text{O(CH}_2\text{)}_2\text{NHCOCH}_2\text{-}$	Пена (0,5 H ₂ O, 0,1 CH ₂ Cl ₂)	57,38 (57,08)	8,15 (7,99)	5,94 (6,31)
337	 $\text{NCOCH}_2\text{-}$	Пена (0,3 CH ₂ Cl ₂)	58,05 (57,73)	8,04 (7,51)	5,60 (6,04)
338	$\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2\text{-}$	Пена (1,5 H ₂ O)	51,37 (51,34)	7,55 (7,21)	2,72 (3,15)
339	$\text{HO(CH}_2\text{)}_4\text{-}$	Пена (0,5 H ₂ O)	61,05 (61,20)	8,57 (8,73)	3,46 (3,57)
340	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH-}$	Белое твердое вещество, т.пл. 158- 162°C (0,1 CH ₂ Cl ₂ , 0,25 H ₂ O)	61,16 (61,13)	7,07 (6,96)	5,87 (5,92)
341	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH-}$	Белое твердое вещество, т.пл. 211-213°C	56,86 (56,63)	6,50 (6,48)	5,99 (6,01)
342	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CONH-}$	Белое твердое вещество, т.пл. 177-180°C	65,22 (64,84)	7,38 (7,26)	6,21 (6,30)
343	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHCONH-}$	Белое твердое ве- щество, т.пл. 176- 180°C (1,25 H ₂ O)	59,98 (59,80)	7,18 (7,42)	8,55 (8,72)
344	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH-}$	Белое твердое вещество	52,49 (52,76)	7,57 (7,46)	6,29 (6,48)
345	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH-}$	Белое твердое ве- щество, т.пл. 187-191°C	57,27 (57,48)	6,94 (6,71)	5,66 (5,83)
346	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONCH(CH}_2\text{CH}_3\text{)-}$	Пена	64,48 (64,52)	7,65 (7,62)	5,49 (5,58)
347	 CH_2CH_3 $\text{CONCH}_2\text{-}$	Пена (0,125 CH ₂ Cl ₂)	61,48 (61,24)	7,31 (7,30)	5,98 (5,92)
348	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NCH(CH}_2\text{CH}_3\text{)-}$	Пена (0,2 CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅)	53,40 (53,79)	7,69 (7,67)	5,86 (6,27)
349	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH-CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$	Пена (0,1 CH ₂ Cl ₂ , 0,5 H ₂ O)	62,69 (62,58)	7,58 (7,60)	5,11 (5,39)
350	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH-CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$	Пена (0,6 H ₂ O)	62,88 (63,16)	7,45 (7,70)	5,26 (5,46)
351	$\text{CH}_3\text{OCONH-CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$ диастереомер А	Пена (0,25 CH ₂ Cl ₂)	57,06 (57,00)	8,23 (7,77)	5,81 (6,26)
352	$\text{CH}_3\text{OCONH-CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$ диастереомер В	Пена (0,25 CH ₂ Cl ₂)	57,09 (57,00)	7,89 (7,77)	6,15 (6,26)

Пример	R ₅	Выделенная форма	Найдено (Вычислено), %		
			C	H	N
353	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH}-\overset{\text{CH}_2\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	Пена (0,1 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, 1,0 H_2O)	62,48 (62,16)	7,56 (7,77)	5,06 (5,29)
354	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2-$	Твердое вещество, т.пл. 89-93°C (0,16 CH_2Cl_2 , 0,08 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, 0,4 H_2O)	62,05 (62,18)	7,38 (7,20)	6,85 (5,92)
355	$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2-$	Твердое вещество, т.пл. 51-53°C (0,1 CH_2Cl_2 , 0,5 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)	57,17 (57,34)	8,24 (7,71)	6,98 (6,61)
356	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$	Пена (0,1 CH_3CO_2 $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, 0,5 H_2O)	52,73 (52,76)	8,01 (7,77)	6,13 (6,03)
357	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$	Пена (1,0 H_2O)	55,70 (55,41)	6,77 (6,87)	5,51 (5,62)
358	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$	Пена (0,2 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$)	54,44 (54,65)	7,68 (7,55)	3,14 (3,22)
359	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}-$	Пена (0,375 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$)	45,78 (45,69)	6,15 (5,96)	5,58 (5,76)
360		Пена	62,59 (62,97)	8,01 (8,19)	3,71 (3,62)
361	CH_3NHCO 	Пена	63,17 (63,21)	7,31 (7,25)	5,47 (5,84)
362		Пена (0,25 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)	61,90 (62,10)	8,16 (8,14)	3,38 (3,53)
363		Пена (H_2O , 0,15 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$)	58,38 (58,88)	8,00 (8,35)	3,07 (3,18)
364	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	Пена (0,25 H_2O)	62,01 (61,91)	9,11 (8,70)	3,39 (3,61)



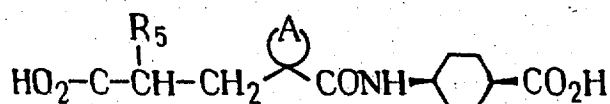
Пример	R ₅	Выделенная форма	Вычислено (Найдено), %		
			C	H	N
375	NH ₂ CH ₂ -	Твердое вещество, т.пл. 197-200°C (0,5 H ₂ O)	58,65 (58,43)	8,53 (8,37)	7,87 (8,02)
376	CF ₃ SO ₂ NHCH ₂ -	Твердое вещество, т.пл. 107-109°C	45,73 (45,75)	5,62 (5,76)	5,69 (5,93)
377	CH ₃ (CH ₂) ₂ SO ₂ NH-	Твердое вещество, т.пл. 163-165°C	52,90 (52,76)	7,72 (7,46)	6,26 (6,48)
378	C ₆ H ₅ SO ₂ NHCH ₂ -	Пена (1,0 H ₂ O; 0,5 CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅)	55,74 (55,33)	6,71 (7,06)	5,61 (5,16)
379	C ₆ H ₅ CONHCH ₂ -	Пена (0,5 H ₂ O)	63,58 (63,56)	7,49 (7,33)	5,71 (6,18)
380	 CH ₂ -	Твердое вещество	64,38 (65,72)	8,88 (8,55)	3,58 (3,83)
381	 SO ₂ NHCH ₂ -	Пена (0,25 CH ₂ Cl ₂)	49,56 (49,77)	6,39 (6,29)	7,45 (7,83)
382	 SO ₂ NHCH ₂ -	Пена (0,25 CH ₂ Cl ₂)	51,09 (51,31)	6,40 (6,48)	7,88 (8,08)
383	CH ₃ CH=CHCH ₂ -	Смола	65,86 (65,73)	8,52 (8,55)	3,84 (3,83)
384		Пена (0,5 H ₂ O)	61,24 (61,52)	8,22 (8,26)	3,40 (3,58)
385	CH ₃ C≡CCH ₂ -	Пена (0,5 H ₂ O, 0,1 CH ₂ Cl ₂ , 0,1 CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅)	63,13 (63,17)	8,37 (8,02)	4,02 (3,67)
386		Пена (0,2 CH ₂ Cl ₂)	65,56 (65,75)	8,42 (8,30)	3,52 (3,45)
387		Пена (0,5 H ₂ O)	66,24 (66,30)	8,92 (9,10)	3,14 (3,51)
388		Пена (0,06 CH ₂ Cl ₂)	64,89 (65,78)	8,51 (8,68)	3,53 (3,64)
389	CH ₂ -CHCH ₂ -	Пена	63,95 (64,11)	8,17 (8,35)	3,99 (3,94)
390	 SO ₂ NHCH ₂ -	Пена (0,5 H ₂ O)	50,76 (50,89)	6,28 (6,31)	5,46 (5,65)
391	CH ₃ O-  SO ₂ NHCH ₂ -	Пена	56,69 (56,46)	6,95 (6,71)	5,10 (5,49)



Пример	R_5		Найдено (Вычислено), %		
			C	H	N
394	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$		66,06 (66,11)	9,18 (9,25)	3,62 (3,67)
395	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$		65,36 (65,37)	9,09 (9,05)	3,78 (3,81)
396	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$		65,10 (65,37)	9,14 (9,05)	3,55 (3,81)
397	$\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$		62,02 (62,04)	8,80 (8,73)	3,38 (3,45)*
398	$\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$		63,21 (63,45)	9,00 (8,87)	3,35 (3,52)
399	$\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$		60,03 (59,68)	8,78 (8,59)	3,16 (3,32)
400	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		57,89 (57,85)	8,30 (8,18)	3,16 (3,55)
401	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2$		57,23 (57,23)	8,09 (8,10)	3,35* (3,50)
402	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$		64,86 (66,11)	9,21 (9,25)	3,37 (3,67)
403	$\text{HO}(\text{CH}_2)_4-$		60,41 (60,37)	8,39 (8,76)	3,30** (3,52)

* Полугидрат

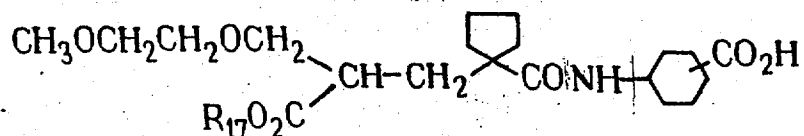
** 0,8 H_2O



Пример	R ₅	A	Найдено (Вычислено), %		
			C	H	N
413	CH ₃ O(CH ₂) ₂		61,40 (61,35)	8,03 (7,99)	3,78* (3,77)
414	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -		63,15 (62,97)	8,36 (8,19)	3,60 (3,67)
415			66,87 (61,09)	7,20 (7,47)	2,65 (3,09)

* 0,25 H₂O

Т а б л и ц а 23



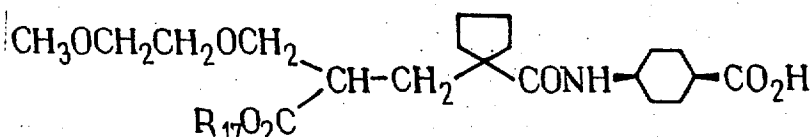
Пример	R ₁₇	Найдено (Вычислено), %		
		C	H	N
417	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCO ₂ CH ₂ -	61,12 (61,46)	9,04 (8,59)	2,53 (2,65)
418	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCO ₂ CH- CH ₃	61,92 (62,08)	9,41 (8,75)	2,47 (2,59)
419		64,63 (64,67)	8,09 (7,88)	2,62 (2,43)
420		67,08 (66,98)	7,25 (7,11)	2,04 (2,30)
421		62,41 (62,57)	7,55 (7,60)	2,60 (2,51)
422	CH ₃ CH ₂ CO ₂ -CH- CH(CH ₃) ₂	60,96 (60,46)	8,64 (8,60)	2,82 (2,65)

Пример	R_{17}	Найдено (Вычислено), %		
		C	H	N
423		64,54 (64,67)	7,90 (7,88)	2,31 (2,43)
424		63,68 (63,71)	7,86 (8,11)	2,20 (2,32)
425	$(CH_3)_3CCO_2CH_2-$	60,42 (60,80)	8,37 (8,44)	2,68 (2,73)
426		64,21 (64,47)	8,05 (8,31)	2,66 ** (2,69)
427		66,86 (67,28)	8,37 (8,37)	2,65 (2,71)
428	CF_3CH_2-	54,80 (54,87)	7,25 (7,12)	2,57 (2,91)

* 0,75 гидрат

** Моногидрат

Т а б л и ц а 24



Пример	R_{17}	Найдено (Вычислено), %		
		C	H	N
430		65,50 (66,77)	8,23 (8,20)	2,74 (2,78)
431		67,10 (67,76)	8,62 (8,53)	2,72 (2,63)
432		67,75 (67,55)	8,07 (8,02)	2,67 (2,72)
433		66,65 (66,82)	7,62 (7,57)	2,41 (2,60)*

* 0,75 гидрат

Т а б л и ц а 25

Известные соединения		IC ₅₀
<chem>c1ccccc1CC(C(=O)O)CC(=O)O</chem>	<chem>c1ccccc1CC(C(=O)NCC2(CCC2)C(=O)O)CC(=O)O</chem>	22% при 10 ⁻⁶ М
<chem>c1ccccc1CC(C(=O)O)CC(=O)O</chem>	<chem>c1ccccc1CC(C(=O)NCCC(=O)O)CC(=O)O</chem>	23% при 10 ⁻⁶ М
<chem>c1ccccc1CC(C(=O)O)CC(=O)O</chem>	<chem>c1ccccc1CC(C(=O)NCC(C(=O)O)COc2ccccc2)CC(=O)O</chem>	38% при 10 ⁻⁶ М
<chem>c1ccccc1CC(C(=O)O)CC(=O)O</chem>	<chem>c1ccccc1CC(C(=O)NCC2(CCC2)C(=O)NCC3(CCC3)C(=O)O)CC(=O)O</chem>	3,6 × 10 ⁻⁸ М

* Пример 321

Т а б л и ц а 26

Пример	IC ₅₀ , М	Пример	IC ₅₀ , М
1	2	3	4
217	5,0 · 10 ⁻⁸	351	1,2 · 10 ⁻⁸
218	5,4 · 10 ⁻⁸	352	4,6 · 10 ⁻⁸
219	2,5 · 10 ⁻⁸	353	5,5 · 10 ⁻⁸
220	3,3 · 10 ⁻⁸	354	3,5 · 10 ⁻⁸
221	9,3 · 10 ⁻⁸	355	7,1 · 10 ⁻⁸
222	4,9 · 10 ⁻⁸	356	5,7 · 10 ⁻⁸
223	7,6 · 10 ⁻⁸	357	1,5 · 10 ⁻⁸
224	2,2 · 10 ⁻⁷	358	6,6 · 10 ⁻⁷
225	8,3 · 10 ⁻⁸	359	3,6 · 10 ⁻⁸
226	62% · 10 ⁻⁶	360	2,1 · 10 ⁻⁸
227	58% · 10 ⁻⁶	361	3,6 · 10 ⁻⁸
228	8,9 · 10 ⁻⁸	362	3,5 · 10 ⁻⁸
229	4,4 · 10 ⁻⁸	363	3,0 · 10 ⁻⁸
230	9,5 · 10 ⁻⁸	364	5,9 · 10 ⁻⁸

Продолжение табл.26

1	2	3	4
231	$2,0 \cdot 10^{-7}$	365	$2,6 \cdot 10^{-7}$
232	$1,2 \cdot 10^{-7}$	366	$3,4 \cdot 10^{-8}$
233	$8,0 \cdot 10^{-8}$	367	$7,7 \cdot 10^{-8}$
234	$9,3 \cdot 10^{-8}$	368	$1,1 \cdot 10^{-8}$
235	$5,0 \cdot 10^{-8}$	369	$2,7 \cdot 10^{-8}$
316	$4,3 \cdot 10^{-8}$	370	$3,9 \cdot 10^{-8}$
317	$49\% \cdot 10^{-6}$	371	$1,5 \cdot 10^{-8}$
318	$2,9 \cdot 10^{-8}$	372	$2,9 \cdot 10^{-8}$
319	$2,5 \cdot 10^{-8}$	373	$7,0 \cdot 10^{-8}$
320	$1,1 \cdot 10^{-7}$	374	$3,1 \cdot 10^{-8}$
321	$3,6 \cdot 10^{-8}$	375	$2,3 \cdot 10^{-8}$
324	$8,2 \cdot 10^{-8}$	376	$2,9 \cdot 10^{-8}$
325	$5,0 \cdot 10^{-8}$	377	$5,3 \cdot 10^{-8}$
326	$3,0 \cdot 10^{-8}$	378	$4,5 \cdot 10^{-8}$
327	$4,7 \cdot 10^{-8}$	379	$5,8 \cdot 10^{-8}$
328	$3,4 \cdot 10^{-8}$	380	$1,6 \cdot 10^{-8}$
329	$4,2 \cdot 10^{-8}$	381	$1,4 \cdot 10^{-8}$
330	$1,0 \cdot 10^{-7}$	384	$4,8 \cdot 10^{-8}$
331	$4,6 \cdot 10^{-8}$	385	$4,1 \cdot 10^{-8}$
332	$1,8 \cdot 10^{-8}$	386	$2,0 \cdot 10^{-8}$
333	$2,1 \cdot 10^{-8}$	387	$4,4 \cdot 10^{-8}$
334	$2,3 \cdot 10^{-8}$	388	$1,9 \cdot 10^{-8}$
335	$3,2 \cdot 10^{-7}$	389	$2,7 \cdot 10^{-8}$
336	$2,9 \cdot 10^{-8}$	391	$6,0 \cdot 10^{-8}$
337	$5,6 \cdot 10^{-7}$	392	$3,3 \cdot 10^{-8}$
338	$2,5 \cdot 10^{-8}$	393	$4,2 \cdot 10^{-8}$
339	$3,8 \cdot 10^{-8}$	396	$1,4 \cdot 10^{-7}$
340	$5,9 \cdot 10^{-8}$	397	$4,2 \cdot 10^{-8}$
341	$7,2 \cdot 10^{-8}$	398	$5,1 \cdot 10^{-8}$
342	$9,3 \cdot 10^{-8}$	399	$3,9 \cdot 10^{-8}$
343	$1,5 \cdot 10^{-7}$	400	$57\% \cdot 10^{-6}$
344	$5,4 \cdot 10^{-8}$	401	$1,3 \cdot 10^{-7}$
345	$6,0 \cdot 10^{-8}$	402	$9,0 \cdot 10^{-8}$
346	$6,0 \cdot 10^{-8}$	403	$7,1 \cdot 10^{-8}$
347	$9,9 \cdot 10^{-8}$	404	$3,1 \cdot 10^{-8}$
348	$1,1 \cdot 10^{-7}$		
349	$8,9 \cdot 10^{-8}$		
350	$3,5 \cdot 10^{-8}$		

Составитель С. Полякова

Редактор С. Пекарь

Техред М. Дидык

Корректор И. Эрдейи

Заказ 3836

Тираж 336

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101