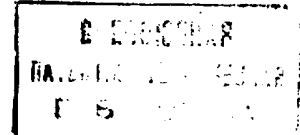


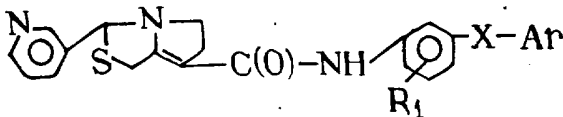


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

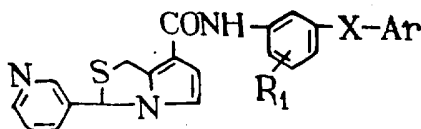
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- 1
- (21) 4202952/23-04
 - (22) 02.07.87
 - (31) 8609728
 - (32) 04.07.86
 - (33) FR
 - (46) 07.12.89. Бюл. № 45
 - (71) Рон-Пуленж Санте (FR)
 - (72) Жан-Луи Фабр, Клод Жам и Даниель Лаве (FR)
 - (53) 547.75.07 (088.8)
 - (56) Европейский патент № 0115979, кл. C 07 D 513/04, 1984.
 - (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1Н, 3Н-ПИРРОЛО(1,2-с)ТИАЗОЛА В ВИДЕ РАЦЕМАТОВ ИЛИ ЭНАНТИОМЕРОВ
 - (57) Изобретение касается гетероциклических веществ, в частности получения производных 1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)тиазола в виде рацематов или энантиомеров общей ф-лы



Изобретение относится к области получения новых производных 1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)тиазола общей формулы



где R₁ - водород, галоген, диалкиламино, или алкоксигруппа;
X - кислород или сера, имино, карбонил, карбонилвинилен или метилен;

2

где R₁ - H, галоген, диалкиламино- или алкоксигруппа; X - O, S, CH₂, NH; C(O), карбонилвинилен; Ar - нафтил, пиридил, тиенил, фенил, галоид-фенил, C₁-C₄-алкоксифенил, ди-C₁-C₄-алкиламинофенил, которые оказывают тормозящее действие относительно PAF-acether. Цель - создание новых активных и малотоксичных веществ указанного класса. Синтез ведут реакцией соответствующего амина с хлорангидридом рацемической или оптически активной кислоты с последующим выделением целевого продукта. Новые вещества малотоксичны (LD₅₀ = 300-900 мг/кг), активны при ингибирующих концентрациях 1-1000 нмоль, причем фиксируются на рецепторах тромбоцитов при значительно меньших дозах, чем известный аналог.

Ar - нафтил, пиридил, тиенил или фенил, незамещенный или замещенный галоидом, алкилом, алкокси- или диалкиламиногруппой, в которых алкильные части содержат C₁-C₄,

в виде рацематов или энантиомеров, оказывающих определенное тормозящее действие относительно PAF-acether.

Цель изобретения - разработка на основе известных методов способа по-

лучения новых производных 1Н,3Н-пирроло(1,2-с)тиазолов, обладающих ценным фармакологическим свойством при низкой токсичности.

Пример 1. К раствору 2,8 г 3-феноксанилина и 3,05 г триэтиламина в 100 см³ диоксана, нагретого до температуры около 60°C, добавляют на 5 мин при 60-68°C 4,5 г 7-хлорформил-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)тиазолхлоргидрата. Полученную суспензию нагревают при перемешивании при температуре около 100°C в течение 6 ч 15 мин, затем перемешивают при температуре около 20°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривают при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 60°C. Остаток растворяют в 250 см³ хлористого метилена и полученный раствор промывают два раза всего 200 см³ дистиллированной воды, два раза 200 см³ водного раствора 4 н. натрия и два раза 200 см³ дистиллированной воды; потом сушат на безводном сульфате магния, добавляют 0,5 г обесцвечивающего древесного угля, фильтруют досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 50°C. Таким путем получают 6,7 г сырого продукта. Этот продукт растворяют в 25 см³ кипящего изопропанола. В полученный раствор вводят 0,5 г обесцвечивающего древесного угля и фильтруют в горячем состоянии. Фильтрат охлаждают до температуры около 4°C в течение 3 ч. Появившиеся кристаллы отделяют фильтрованием, промывают четыре раза 20 см³ изопропанола, затем три раза 75 см³ простого диэтилового эфира и сушат при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 20°C в присутствии калия в таблетках. Таким образом получают 2,1 г N-(3-феноксифенил)-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамида в форме кристаллов кремового цвета с т.пл. 144°C.

Пример 2. К раствору 16,1 г 3-аминобензофенона и 16,5 г триэтиламина в 420 см³ диоксана, нагретого до температуры около 60°C, добавляют за 5 мин при 60-72°C 24,5 г хлорангирида хлоргидрата (+)-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоновой кислоты. Полученную суспензию нагревают при перемешивании при температу-

ре около 100°C в течение 6 ч 30 мин, затем перемешивают при температуре около 20°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривают при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 60°C. Остаток растворяют в 750 см³ этилацетата. Полученный раствор промывают три раза 800 см³ дистиллированной воды, два раза 600 см³ водного насыщенного раствора бикарбоната натрия и два раза 600 см³ дистиллированной воды, затем сушат на безводном сульфате магния, присоединяют 0,5 г обесцвечивающего древесного угля, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 60°C. Таким путем получают 36 г сырого продукта, который растворяют в 200 см³ кипящей смеси этанола и воды (85:15 по объему). В полученный раствор вводят 0,5 г обесцвечивающего древесного угля и фильтруют в горячем состоянии. Фильтрат охлаждают до температуры около 20°C в течение 3 ч. Появившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают три раза 75 см³ (смеси этанола и воды 85:15 по объему) и четыре раза 200 см³ простого диэтилового эфира, затем сушат при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 20°C в присутствии калия в таблетках. Таким образом получают 20,7 г (+)-N-(3-бензолфенил)-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамида в виде гидрата в форме кристаллов кремового цвета с т.пл. 109°C.

$[\alpha]_D^{20} = +87,5 \pm 1^\circ$ (с=1,02; диметилформамид).

Пример 3. К суспензии 9 г 3-(1-нафтоил)-анилина и 7,35 г триэтиламина в 150 см³ диоксана, нагретой до температуры около 40°C, добавляют в течение 10 мин при 40-50°C 10,95 г 7-хлорформил-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)тиазолхлоргидрата. Реакционную смесь нагревают до температуры около 85°C в течение 8 ч, затем отгоняют растворитель при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 50°C. Остаток разбавляют при перемешивании смесью 500 см³ воды и 200 см³ этилацетата. Органическую фазу отделяют, а водную фазу экстрагируют два раза 400 см³ этилацетата. Органические фазы объединяют, промывают три раза

300 см³ дистиллированной воды, сушат над безводным сульфатом магния, добавляют 0,9 г обесцвечивающего угля, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 50°C. Получают 16,5 г сырого продукта, который растворяют в 150 см³ этилацетата. К полученному раствору добавляют 20 г двуокиси кремния (0,063-0,2 мм), фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 40°C. Полученный продукт растворяют в 16 см³ этилацетата. Образованные кристаллы отделяют фильтрацией, затем разбавляют 250 см³ этилацетата в присутствии 0,25 г обесцвечивающего угля. Полученную суспензию фильтруют и полученный раствор перемешивают при температуре около 20°C в течение 16 ч. Появившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают три раза 15 см³ этилацетата и сушат при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 20°C. Получают 3,1 г N-[3-(1-нафтоил)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме бежевых кристаллов с т.пл. 166°C.

Пример 4. К раствору 6,6 г 3-(4-хлорфенокси)-анилина и 6,1 г триэтиламина в 200 см³ диоксана, нагретого до температуры около 60°C, добавляют за 25 мин при температуре около 60°C 9 г 7-хлорформил-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)тиазолхлоргидрата. Полученную суспензию нагревают при перемешивании при температуре около 100°C в течение 5 ч, затем перемешивают при температуре около 20°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривают при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 65°C. Остаток растворяют в 400 см³ хлористого метилена и полученный раствор промывают два раза 200 см³ дистиллированной воды, два раза 200 см³ водного раствора 1 н.натрия и пять раз 500 см³ дистиллированной воды, затем сушат над безводным сульфатом магния, добавляют 0,5 г обесцвечивающего угля, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 50°C. Таким образом получают 13 г продукта,

который хроматографируют на колонке диаметром 3 см, содержащей 120 г двуокиси кремния (0,063-0,2 мм). Элюируют смесями хлористого метилена и метанола, отбирая фракции 300 см³. Первые пять фракций, образующиеся от элюирования чистым хлористым метиленом, удаляют. Следующие девять фракций, образующиеся от элюирования смесью хлористого метилена и метанола (99:1 по объему), соединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 50°C. Таким образом получают 9,4 г сырого продукта, который растворяют в 100 см³ кипящего изопропанола. К полученному раствору добавляют 0,5 г обесцвечивающего угля и фильтруют в горячем состоянии. Полученный фильтрат охлаждают до температуры около 4°C в течение 16 ч. Появившиеся кристаллы отделяют фильтрованием, промывают два раза 20 см³ изопропанола, охлажденного до температуры около 4°C, и два раза 40 см³ простого диэтилового эфира, затем сушат при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 20°C в присутствии калия в таблетках. Таким образом получают 6,5 г N-[3-(4-хлорфенокси)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме кристаллов кремзового цвета с т.пл. 140°C.

Пример 5. К раствору 6 г 3-(2-метилфенокси)-анилина и 6,1 г триэтиламина в 150 см³ диоксана, нагретого до температуры около 60°C, добавляют за 35 мин при 61-65°C 9 г 7-хлорформил-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)тиазолхлоргидрата. Полученную суспензию нагревают при перемешивании при температуре около 100°C в течение 6 ч, затем перемешивают при температуре около 20°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривают при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 60°C. Остаток растворяют в 400 см³ хлористого метилена. Полученный раствор промывают два раза 200 см³ дистиллированной воды, два раза 200 см³ водного раствора 1 н.натрия и пять раз 500 см³ дистиллированной воды, потом сушат над безводным сульфатом магния, добавляют 0,5 г обесцвечивающего угля, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении

(20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 50°C. Получают 7 г сырого продукта, который растворяют в 100 см³ кипящего ацетонитрила. В полученный раствор вводят 0,5 г обесцвечивающего угля и фильтруют в горячем состоянии. Фильтрат охлаждают до 4°C в течение 1 ч. Появившиеся кристаллы фильтруют, промывают два раза 20 см³ ацетонитрила, охлажденного до температуры около 4°C, и два раза 20 см³ простого диэтилового эфира, потом сушат при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 20°C в присутствии калия в таблетках. Таким образом получают 3,6 г N-[3-(2-метилфенокси)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме белых кристаллов с т.пл. 180°C.

Пример 6. К раствору 6 г 3-(3-метилфенокси)-анилина и 6,1 г триэтиламина в 200 см³ диоксана, нагретого до температуры около 60°C, добавляют за 15 мин при 60-64°C 9 г 7-хлорформил 3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)тиазолхлоргидрата. Полученную суспензию нагревают при перемешивании при температуре около 100°C в течение 4 ч 30 мин, затем перемешивают при температуре около 20°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривают при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 60°C. Полученный остаток растворяют в 350 см³ хлористого метилена и полученный раствор промывают два раза 200 см³ дистиллированной воды, два раза 200 см³ водного раствора 1 н. натрия и пять раз 500 см³ дистиллированной воды, потом сушат над безводным сульфатом магния, добавляют 0,5 г обесцвечивающего угля, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 50°C. Получают 13 г сырого продукта. Этот продукт растворяют в 50 см³ кипящего ацетонитрила. В полученный раствор вводят 0,5 г обесцвечивающего древесного угля и фильтруют в горячем состоянии. Фильтрат охлаждают до температуры около 4°C в течение 2 ч. Появившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают два раза 10 см³ ацетонитрила, охлажденного до 4°C, и сушат при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 20°C

в присутствии калия в таблетках. Таким путем получают 6,6 г продукта с т.пл. 148°C, который растворяют в 100 см³ кипящего изопропанола. Полученный раствор охлаждают до 4°C в течение 2 ч. Появившиеся кристаллы отделяют фильтрованием, промывают два раза 20 см³ изопропанола, охлажденного до температуры около 4°C, затем два раза 40 см³ простого диэтилового эфира и сушат при пониженном давлении (20 мм рт.ст.; 2,7 кПа) при температуре около 20°C в присутствии калия в таблетках. Таким образом получают 5,5 г N-[3-(3-метилфенокси)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме кристаллов кремового цвета с т.пл. 149°C.

Аналогично указанным примерам получают следующие соединения:

N-[3-(4-метилфенокси)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме белых кристаллов с т.пл. 110°C;

N-[3-(2-метоксифенокси)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме белых кристаллов с т.пл. 163°C;

N-[3-(3-метоксифенокси)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме кристаллов кремового цвета с т.пл. 130°C;

N-[3-(4-метоксифенокси)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме кристаллов кремового цвета с т.пл. 120°C;

N-[3-(2-метокси-5-фенокси)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме белых кристаллов с т.пл. 158°C;

N-[3-(2-пиридилокси)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме кремовых кристаллов с т.пл. 132°C;

N-[3-(3-пиридилокси)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме кремовых кристаллов с т.пл. 154°C;

N-(3-бензоилфенил)-3-(пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме кремовых кристаллов с т.пл. 154°C;

N-[3-(4-хлорбензоил)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме бледно-желтых кристаллов с т.пл. 176°C;

- N-[3-(3-метилбензоил)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме бежевых кристаллов с т.пл. 164°C;
- N-[3-(4-метоксибензоил)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме кремовых кристаллов с т.пл. 140°C;
- N-(3-никотиноил)-фенил-3-(3-пиридил)-1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме кремовых кристаллов с т.пл. 160°C;
- N-[3-(2-пиридилкарбонил)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме кремовых кристаллов с т.пл. 165°C;
- N-[3-(2-теноил)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме кремовых кристаллов с т.пл. 172°C;
- N-(3-анилинофенил)-3-(3-пиридил)-1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме белых кристаллов с т.пл. 158°C;
- N-(3-бензилфенил)-3-(3-пиридил)-1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме белых кристаллов с т.пл. 139,5°C;
- N-(3-фенилтиофенил)-3-(3-пиридил)-1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме кремовых кристаллов с т.пл. 152°C;
- N-3-(4-диметиламинобензоил)-3-(3-пиридил)-1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме кремовых кристаллов с т.пл. 208°C;
- N-(3-изоникотиноилфенил)-3-(3-пиридил)-1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме белых кристаллов с т.пл. 185°C;
- (+)-N-(2-хлор-5-бензоилфенил)-3-(3-пиридил)-1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме кремовых кристаллов с т.пл. 154°C, $[\alpha]_D^{20} = +48,5 \pm 0,8^\circ$ (с=0,86; диметилформамид);
- N-[3-(2-метоксибензоил)-фенил]-3-(3-пиридил)-1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме белых кристаллов с т.пл. 184°C;
- N-(3-циннамоилфенил)-3-(3-пиридил)-1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме бежевых кристаллов с т.пл. 190°C;
- N-(5-бензоил-2-диметиламинофенил)-3-(3-пиридил)-1Н, 3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазолкарбоксамид в форме желтых кристаллов с т.пл. 186°C.

Полученные соединения имеют интересные фармакологические свойства и при этом имеют низкую токсичность. Они оказываются активными при ингибирующих концентрациях (Cl_{50}) между 1 и 1000 ммоль в тесте на антагонизм фиксации ^{32}P / α -октадецил-10-ацетил-2ns-глицерофосфорилхолина-3 (Тритированный РАФ-acether) на местах рецепторов тромбоцитов по следующему методу.

Приготовление промытых тромбоцитов кролика.

Кроликам мужского пола весом приблизительно 2,5 кг делают прокол ушной артерии. Кровь отбирают в смесь лимонной кислоты (1,9 ммоль), трехнатриевого цитрата (9 ммоль), мононатриевого фосфата (1,75 ммоль) и декстрозы (5,6 ммоль). Кровь центрифугируют до 120 г в течение 20 мин при 15°C. Таким путем получают плазму, богатую тромбоцитами (PPP). Эту плазму центрифугируют до 1000 г в течение 15 мин при 15°C. Полученный таким путем тромбоцитный осадок промывают первый раз раствором Тирода, модифицированным содержащим 0,35% сывороточного альбумина быка (BSA), 2 ммоль на литр $MgCl_2$, 0,2 ммоль на литр EGTA, затем раствором Тирода без EGTA (этиленгликоль бис-(β -аминоэтилэфир) -N,N,N',N'-тетрауксусная кислота). В конечном итоге тромбоциты снова образуют суспензию в опытном буферном растворе (буферный раствор А), имеющем следующий состав, ммоль: NaCl 140; KCl 2,7; NaH_2PO_4 0,4; $MgCl_2$ 2; $NaHCO_3$ 12; трис-буферный раствор, HCl 10; декстроза 6,2; BSA (0,25%). Конечную концентрацию суспензии регулируют до $4 \cdot 10^8$ тромбоцитов/ $см^3$ при помощи этого буферного раствора.

Описание теста.

В пробирку объемом 5 $см^3$ вводят последовательно буферный раствор А, исследуемый продукт, тритированный РАФ-acethes (0,5 ммоль, удельная активность 80 Ci) и тромбоциты, полученные как описано ($0,5 \cdot 10^8$ тромбоцитов), чтобы получить конечный объем 0,5 $см^3$, и оставляют смесь для инкубирования в течение 1 ч при 20°C. Затем добавляют 2 $см^3$ буферного раствора А, охлажденного до 4°C, быстро фильтруют содержимое пробирки на

5
10
15
20

фильтре WHATMAN/C и очень быстро промывают пробирку три раза 2 см³ буферного раствора А, охлажденного до 4°С. Фильтр сушат, помещают в колбу, содержащую 4,5 см³ жидкого сцинтиллятора, и измеряют радиоактивность при помощи универсального счетчика. Таким путем определяют общую связанную радиоактивность. Удельную фиксацию тритированного РАФ-acether определяют, вычитая из общей связанной радиоактивности радиоактивность, остающуюся на фильтре после добавления 10 ммоль N-(3-метоксифенил)-3-(3-пирридил)-1Н,3Н-пирроло(1,2-с)-7-тиазол-карбоксиамида. Для каждого исследуемого продукта воспроизводят опыт три раза при концентрациях, возрастающих от 10⁻¹⁰ до 10⁻⁴ моль. Определяют графически СI₅₀ для каждого продукта анализом log Probit кривой торможения.

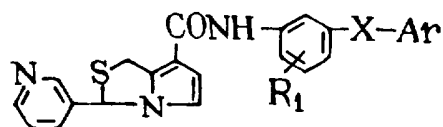
25
30

Предлагаемые соединения в сравнении с известными пирролотиазолами, которые оказывают определенное тормозящее действие относительно РАФ-acether, фиксируются на рецепторах тромбоцитов при значительно меньших дозах, и, следовательно, более пригодны для торможения действий РАФ-acether. Кроме того, они имеют небольшую токсичность. Их ЛД₅₀ составляет 300-900 мг/кг у мыши при оральном назначении.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

40

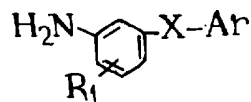
Способ получения производных 1Н,3Н-пирроло(1,2-с)тиазола общей формулы



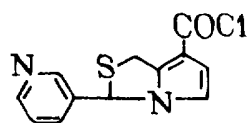
где R₁ - водород, галоген, диалкиламино- или алкоксигруппа,
X - кислород или сера, имино, карбонил, карбонилвинилен или метилен,

Ar - нафтил, пиридил, тиенил или фенил, незамещенный или замещенный галоидом, алкилом, алкокси- или диалкиламиногруппой, в которых алкильные части содержат C₁-C₄,

в виде рацематов или энантиомеров, отличающийся тем, что амин общей формулы



где R₁, X и Ar имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с хлорангидридом рацемической или оптически активной кислоты общей формулы



с последующим выделением целевого продукта в виде рацемата или энантиомера.

Составитель И. Бочарова

Редактор Н. Яцولا

Техред М. Дидык

Корректор Л. Патай

Заказ 7519/58

Тираж 352

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