



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1672929** **A3**

(51) **5 C 07 C 243/28, 243/34**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

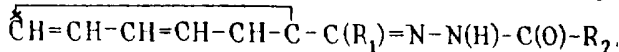
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

- (21) 4355707/04
(22) 13.05.88
(31) 8706801
(32) 14.05.87
(33) FR
(46) 23.08.91. Бюл. № 31
(71) Ле Лаборатуар Мерам (FR)
(72) Марсель Миок, Пьер Бинэ и Эрве Галон (FR)
(53) 547.298.07(088.8)
(56) I.Med. Chem, 1977, v. 20, № 11, p. 1520.

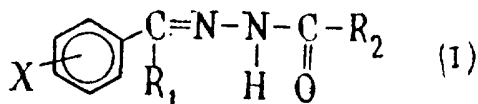
Патент США № 3836580,
кл. C 07 C 109/10, 1974.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ГИДРАЗИНА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ СОВ-
МЕСТИМЫХ СОЛЕЙ

(57) Изобретение относится к гидрази-
дам, в частности к получению произ-
водных гидразина ф-лы



Изобретение относится к органичес-
кой химии, а именно к способу полу-
чения новых производных гидразина
общей формулы



где X - o-Cl или m-Br;
R₁ - C₁-C₄-алкил;
R₂ - группа CR₃R₄R₅;
R₃ - группа OR₆, SR₆ или NH₂;
R₆ - водород или C₁-C₄-алкил;
R₄ и R₅ одинаковые, водород или
C₁-C₄-алкилгруппа или R₄ - водород и

где X-o-Cl или m-Br, R₁ - алкил C₁-C₄, R₂ -
CR₃R₄R₅; R₃ - группа OR₆, SR₆ или
NH₂, R₆ - H или алкил C₁-C₄; R₄ и R₅ -
одинаковые, -H или алкилгруппа C₁-C₄
или R₄ - H и R₅ - алкил C₁-C₄, который
может быть замещен оксигруппой или
R₃, R₄ и R₅ вместе с C, к которому
они присоединены, образуют амидогруп-
пу, или фармацевтически совместимых
солей, которые обладают антигиперто-
нической активностью. Цель - разра-
ботка способа получения более активных
соединений. Получение ведут реакцией
гидразингидрата со сложным эфиром
ф-лы R₂-COOR, где R - низший алкил,
R₂ - указано выше, с последующим вза-
имодействием полученного ацилгидра-
зина с арилалкилкетонем с выделением
целевого продукта или переводом его
в фармацевтически совместимую соль.
2 табл.

R₅ - C₁-C₄-алкил, который может быть
замещен оксигруппой, или R₃, R₄ и R₅
вместе с атомом углерода, к которому
они присоединены, образуют амидогруп-
пу, или их фармацевтически совмести-
мых солей, которые обладают антиги-
пертонической активностью и могут
быть использованы в медицине.

Целью изобретения является разра-
ботка способа получения соединений
формулы (I), которые обладают высо-
кой антигипертонической активностью.

Пример 1. Синтез 1-(2-окси-
изобутироил)-2-(1-ортохлорфенил-1-

09 **SU** (11) **1672929** **A3**

этилиден)-гидразина, называемого продуктом МР 440.

А. В колбу Эрленмейера, снабженную магнитной системой перемешивания и восходящим холодильником, вводят последовательно 100 мл этанола, 2 г гидразингидрата (0,04 моль) и 5 г этил-2-оксизобутирата (0,038 моль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения раствор обрабатывают на ротационном испарителе вплоть до получения твердого вещества, которое отфильтровывают и промывают холодным этанолом, затем эфиром. Выход 90%, т.пл. 98°C.

Б. В колбу Эрленмейера, снабженную магнитной системой перемешивания и восходящим холодильником, вводят последовательно 100 мл этанола, 3,8 г (0,032 моль) (2-оксизобутироил)-гидразина и 5 г о-хлорацетофенона (0,032 моль). Смесь кипятят с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения, раствор концентрируют на ротационном испарителе, затем отфильтровывают. Осадок перекристаллизовывают из этанола. Выход ~ 70%, т.пл. ~ 128°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), ppm: 1,4 (синглет, 6H, 2CH₃); 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 5,8 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,5 (мультиплет, 4H, ароматические); 10,1 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Изомеры Е и Z продукта МР 440.

Сырой продукт МР 440 анализируют путем хроматографии на пластинке из диоксида кремния MERCK 60 F 254 с помощью бутанона в качестве миграционного растворителя. Наблюдение в УФ-области (254 нм) обнаруживает наличие следующих изомеров: МР 440 Е и МР 440 Z : R_f = 0,8, а МР 440 Z : R_f = 0,7.

Разделение двух геометрических изомеров осуществляется в две стадии. В первой стадии перекристаллизация из этанола или бутанона дает кристаллы МР 440 Е. Концентрирование маточных растворов позволяет снова получить осадок изомеров Z+E.

Маточные растворы, содержащие смесь изомеров Е/Z (около 40/60), обрабатывают путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния MERCK SIL ICA GEL 60 с помощью элюирующей смеси, толуола с бутанолом 50/50. МР 440 Е рекуперируется перед изомером Z.

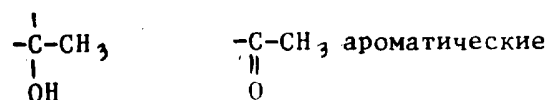
Изомеры различаются:

1) температурой их плавления: т.пл.

146°C для изомера Z и 160°C для изомера Е.

2) их ИК-спектром (KBr): МР 440 Е: 1685, 3100 (широкая), 3365 (тонкая) и 3440 см⁻¹ (широкая). МР 440 Z: 1680, 3260 (широкая), 3340 (тонкая) и 3430 см⁻¹ (широкая).

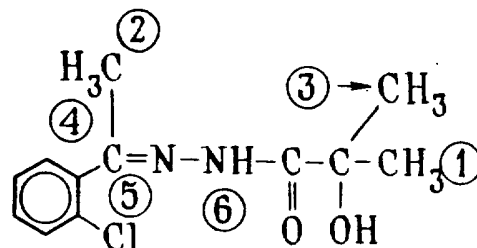
3) их ЯМР-¹H-спектром (CDCl₃, TMC):



МР 440 Z 1,40 2,40 7,20-7,61

МР 440 Е 1,52 2,35 7,30-7,55

4) их ЯМР-¹³C - спектром (CDCl₃, TMC):



МР 440 Z 29,2 25,6 73,1 133,2 152,9 172,1
МР 440 Е 29,2 25,6 73,6 131,5 153,96 173,0

Согласно примеру 1 получают соединения 2-36, указанные в табл. 1; ЯМР-спектры этих соединений указаны в примерах 2-40, а также исходные соединения, используемые для их получения.

Пример 2. 1-(2,2,2-Триметил-ацетил)-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден-гидразин получают из 2,2,2-триметил-ацетилгидразина и 2'-хлорацетофенона.

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 1,2 (синглет, 9H, 3CH₃); 2,25 (синглет, 3H, CH₃-CHN); 7,5 (мультиплет, 4H, ароматические); 10,2 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 3. 1-(2-Оксипропаноил)-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразин получают согласно примеру 1 с отличием, состоящим в растворении, для второй стадии синтеза, гидразина в 50 мл смеси этанола с водой (50/50) перед смешением с 2'-хлорацетофеноном.

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 1,3 (дублет, 3H, CH₃); 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 4,2 (мультиплет, 1H, CH-OH); 5,6 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,5 (мультиплет, 4H, ароматические); 10,0 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 4. 1-(2-Оксиацетил)-2-(2-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидра-

зин получают согласно примеру 1 из (2-оксиацетил)-гидразин и 2'-хлор-ацетофенона.

ЯМР- ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), ppm: 2,25 (синглет, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}$); 4,2 (синглет, 2H, CH_2); 5,4 (обмен, D_2O , 1H, OH); 7,5 (мультиплет, 4H, ароматические); 10,4 (обмен, D_2O , 1H, NH).

Пример 5. Синтез 1-(2-окси-2-фенилацетил)-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразина.

5.1. В колбу Эрленмейера, снабженную магнитной системой перемешивания и холодильником, вводят 30 мл абсолютного этанола, 0,1 моль этил-2-окси-2-фенилацетата, затем 0,105 моль гидразина. Смесь кипятят с обратным холодильником при температуре кипения этанола 3 ч, затем охлаждают до 0°C . Осадившийся гидразин отфильтровывают, затем промывают холодным этанолом и эфиром.

5.2. (2-Окси-2-фенил)-ацетилгидразид затем конденсируют с 2'-хлорацетофеноном, как указано в примере 1.

ЯМР- ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), ppm: 2,25 (синглет, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}$); 5,05 (синглет, 1H, $\text{CH}-\text{CO}$); 7,40 (мультиплет, 9H, ароматические); 7,8 (обмен, D_2O , 1H, OH); 10,8 (обмен, D_2O , 1H, NH).

Пример 6. Синтез 1-(2-метокси-ацетил)-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразина осуществляют из (2-метоксиацетил)-гидразида и 2'-хлорацетофенона, согласно примеру 5.

ЯМР- ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), ppm: 2,25 (синглет, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}$); 3,5 (синглет, 3H, CH_3-O); 4,4 (синглет, 2H, CH_2); 7,4 (мультиплет, 4H, ароматические); 9,8 (обмен, D_2O , 1H, NH).

Пример 7. Синтез 1-(2-аминоацетил)-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразина.

7.1. В течение 1 ч при 90°C нагревают смесь 0,10 моль этилглицината (хлоргидрата) и 0,10 моль гидразингидрата. После охлаждения добавляют 100 мл эфира, затем после порошкования отфильтровывают.

7.2. Предыдущий гидразин (0,05 моль), растворенный в смеси этанола с водой (50/50), вводят во взаимодействие с 2'-хлорацетофеноном согласно примеру 1.

ЯМР- ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), ppm: 2,25 (синглет, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}$); 3,8 (синглет, 2H,

CH_2); 7,5 (мультиплет, 4H, ароматические); 8,8 (обмен, D_2O , 3H, NH_3^+); 10,8 (обмен, D_2O , 1H, NH).

5 Соединение, полученное в виде хлоргидрата, превращают в основание по следующей методике: 0,01 моль аминокетилгидразидонхлоргидрата суспендируют в 200 мл дихлорметана. Пропускают по пузырьку поток аммиака в суспензию в течение 5 ч при комнатной температуре и перемешивании. Отфильтровывают, и после выпаривания фильтрата получают аминокетилгидразидон.

ЯМР- ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), ppm: 2,25 (синглет, 3H, $-\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}$); 3,6 (синглет, 2H, CH_2); 4,5 (обмен, D_2O , 2H, NH_2); 7,45 (мультиплет, 4H, ароматические); 10,8 (обмен, D_2O , 1H, NH).

Пример 8. 1-(2-Метилтиоацетил)-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразин получают из метилтиоацетилгидразида и 2'-хлорацетофенона согласно примеру 5.

ЯМР- ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), ppm: 2,15 (синглет, 3H, CH_3-S); 2,25 (синглет, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}$); 3,4 (синглет, 2H, CH_2); 7,45 (мультиплет, 4H, ароматические); 10,5 (обмен, D_2O , 1H, NH).

Пример 9. Синтез 1-оксамоил-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразина.

9.1. В колбу Эрленмейера, снабженную магнитной мешалкой и холодильником, вводят 25 мл диэтилового эфира и 0,1 моль этилоксамата. К поддерживаемой при 0°C смеси прикапывают при перемешивании 0,105 моль гидразингидрата. Затем выдерживают 2 ч при перемешивании при комнатной температуре. Отфильтровывают и промывают осадок гидразида холодным этанолом, затем эфиром.

9.2. Полученный гидразид (0,05 моль) затем растворяют в 50 мл смеси этанола с водой (50/50) и конденсируют с 2'-хлорацетофеноном, как указано в примере 1. Выход 82%, т.пл. (этанол) 175°C .

ЯМР- ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), ppm: 2,25 (синглет, 3H, CH_3-S); 7,5 (мультиплет, 4H, ароматические); 7,8 (обмен, D_2O , 2H, NH_2); 10,6 (обмен, D_2O , 1H, NH).

Пример 10. Синтез 1-(2-оксо-5-пирролидинил)-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразина.

10.1. (2-Оксо-5-пирролидинил)-гидразид получают из этил-2-оксо-5-

пирролидинидкарбоксилата путем взаимодействия с гидразингидратом согласно примеру 5.1.

10.2. Полученный гидразид конденсируют с 2'-хлорацетофеноном согласно примеру 1. Выход 65%, т.пл. (этанол - вода) 154°C (моногидрат основания).

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 2,05 (мультиплет, 2H, CH₂-CO); 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 3,30 (мультиплет, 2H, -CH₂-CH); 4,5 (мультиплет, 1H, CH-CO); 7,45 (мультиплет, 4H, ароматические); 7,8 (обмен, D₂O, 1H, NH-CO-); 10,4 (обмен, D₂O, 1H, NH-N=).

Пример 11. 1-Никотиноил-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразин получают из никотиноилгидразида и 2'-хлорацетофенона согласно примеру 5. Выход 62%, т.пл. (этанол) 154°C.

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 7,50 (мультиплет, 5H, ароматические); 8,20 (мультиплет, 1H, ароматические); 8,70 (мультиплет, 2H, ароматические); 9,0 (мультиплет, 1H, ароматические); 10,4 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 12. 1-Формил-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразин получают из формилгидразида и 2'-хлорацетофенона согласно примеру 1. Выход 79%, т.пл. 138°C (этанол).

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 7,45 (мультиплет, 4H, ароматические); 8,8 (синглет, 1H, H-CO); 10,2 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 13. 1-(2-Аминоацетил)-2-(1-п-фторфенил-1-этилиден)-гидразин получают из глициноилгидразида (хлоргидрат) и 4'-фторацетофенона согласно примеру 7. Выход ≈ 72%, т.пл. (хлоргидрат) (метанол) ≈ 260°C, т.пл. (основание) (этанол) 139°C.

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm:
хлоргидрат: 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 3,8 (синглет, 2H, CH₂); 7,3 (мультиплет, 2H, ароматические); 7,9 (мультиплет, 2H, ароматические); 8,8 (обмен, D₂O, 2H, NH₂); 10,4 (обмен, D₂O, 1H, NH);

основание: 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 3,6 (синглет, 2H, CH₂); 4,6 (обмен, D₂O, 2H, NH₂); 7,3 (мультиплет, 2H, ароматические); 7,9 (мультиплет, 2H, ароматические); 10,3 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 14. 1-(2-Оксиизобутироил)-2-(1-м-трифторметилфенил-1-этилиден)-гидразин получают из 2-окси-1-изобутироилгидразида и м-трифторацетофенона, как указано в примере 1.

ЯМР-¹H (CDCl₃), ppm: 1,54 (синглет, 6H, 2CH₃); 2,24 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 3,73 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,40 (мультиплет, 4H, ароматические); 8,00 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 15. 1-Морфолиноацетил-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразин получают из морфолиноацетилгидразида и 2'-хлорацетофенона, как указано в примере 5.

ЯМР-¹H (CDCl₃), ppm: 2,42 (синглет, 3H, CH₃); 2,40 (триплет, 4H, 2NCH₂); 3,08 (синглет, 2H, CH₂-C=O); 3,43 (триплет, 4H, 2OCH₂); 3,75 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,40 (мультиплет, 4H, ароматические); 7,75 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 16. 1-(2-Оксиизобутироил)-2-(1-о-хлорфенил-1-пропилиден)-гидразин получают из 1-(2-оксиизобутироил)-гидразина и о-хлорпропиофенона, как указано в примере 1.

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 1,25 (триплет, 3H, CH₃-CH₂); 1,4 (синглет, 6H, 2CH₃); 2,95 (квадруплет, 2H, CH₂-C-); 5,8 (обмен, D₂O, 1H, OH);

7,5 (мультиплет, 4H, ароматические); 10,2 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 17. 1-(2-Оксиацетил)-2-(1-о-фторфенил-1-этилиден)-гидразин получают из 2-оксиацетилгидразида и 2'-фторацетофенона согласно примеру 1.

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 4,2 (синглет, 2H, CH₂); 5,4 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,8 (мультиплет, 4H, ароматические); 10,6 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 18. 1-(2-Оксиизобутироил)-2-(1-м-хлорфенил-1-пропилиден)-гидразин получают из 1-(2-оксиизобутироил)-гидразида и м-хлорпропиофенона, как указано в примере 1.

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 1,25 (триплет, 3H, CH₃-CH₂); 1,4 (синглет, 6H, 2CH₃); 2,9 (квадруплет, 2H, CH₂-C-); 5,8 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,40 (мультиплет, 2H, ароматические); 7,80

(мультиплет, 2H, ароматические); 9,5 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Выход 68%, т.пл. (этанол) 112°C.

Пример 19. Синтез 1-N-ацетилглицил-2-(1-хлорфенил-1-этилиден)-гидразина.

В колбу Эрленмейера, снабженную магнитной системой перемешивания и восходящим холодильником, вводят последовательно 20 мл этанола, 2 мл (0,04 моль) гидразингидрата и 5,80 г (0,04 моль) этил-N-ацетилглицината. Смесь нагревают 2 ч при 60°C, затем добавляют (без охлаждения) 6,18 г (0,04 моль) о-хлорацетофенона. Перемешивание продолжают 2 ч при 60°C. После охлаждения раствор концентрируют на ротационном испарителе, затем фильтруют. Полученное твердое вещество перекристаллизируют из изопропанола. Выход 83%, т.пл. 188-190°C.

ЯМР-¹H (CDCl₃), ppm: 2,32 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 2,48 (синглет, 3H, CH₃-C=O); 4,60 (дублет, 2H, CH₂); 6,50 (синглет уширенный, обмен, D₂O, 2H, 2xNH); 7,50 (синглет, 4H, ароматические).

Пример 20. 1-(2-Оксиизобутироил)-2-(1-о-фторфенил-1-этилиден)-гидразин получают из 1-(2-оксиизобутироил)-гидразида и о-фторацетофенона, как указано в примере 1. Выход 71%, т.пл. (этанол) 142°C.

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 1,40 (синглет, 6H, 2CH₃); 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 5,8 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,8 (мультиплет, 4H, ароматические), 10,6 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 21. 1-(2-Оксиизобутироил)-2-(1-п-фторфенил-1-этилиден)-гидразин получают из 1-(2-оксиизобутироил)-гидразида и п-фторацетофенона, как указано в примере 1. Выход 58%, т.пл. (этанол) 134°C.

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 1,40 (синглет, 3H, 2CH₃); 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 5,6 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,1 (мультиплет, 2H, ароматические); 8,1 (мультиплет, 2H, ароматические); 10,8 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 22. 1-(2-Оксиизобутироил)-2-(1-о-бромфенил-1-этилиден)-гидразин получают из 1-(2-оксиизобутироил)-гидразида и о-бромацетофенона, как указано в примере 1. Выход ≈ 69%, т.пл. (этанол) ≈ 139°C.

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 1,40 (синглет, 3H, 2CH₃); 2,25 (синглет, 3H,

CH₃-C=N); 5,8 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,6 (мультиплет, 4H, ароматические); 10,6 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 23. 1-(2-Оксипропаноил)-2-(1-о-бромфенил-1-этилиден)-гидразин получают из 1-(2-оксипропаноил)-гидразида и 2'-бром ацетофенона, как указано в примере 3. Выход 62%, т.пл. (этанол) 115°C.

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 1,3 (дублет, 3H, CH₃); 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 4,2 (мультиплет, 1H, CH-OH); 5,6 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,6 (мультиплет, 4H, ароматические); 10,1 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 24. 1-(2-Оксиацетил)-2-(1-о-бромфенил-1-этилиден)-гидразин получают из (2-оксиацетил)-гидразина и 2'-бромацетофенона, как указано в примере 1. Выход ≈ 70%, т.пл. (этанол) ≈ 160°C.

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 4,2 (синглет, 2H, CH₂); 5,4 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,6 (мультиплет, 4H, ароматические); 10,4 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 25. 1-(2-Оксиизобутироил)-2-(1-п-трифторметилфенил-1-этилиден)-гидразин получают из 2-окси-1-изобутироилгидразида и метатрифторацетофенона, как указано в примере 1. Выход 69%, т.пл. (этилацетат) 160°C.

ЯМР-¹H (CDCl₃), ppm: 1,57 (синглет, 6H, H₃C-C-OH); 2,32 (синглет, 3H, H₃-C=O); 3,05 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,30 (обмен, D₂O, 1H, NH); 7,65 (дублет, 2H, J=10 Гц, ароматические); 7,95 (дублет, 2H, J=10 Гц, ароматические).

Пример 26. 1-(2-Оксиизобутироил)-2-(2-хлор-1-фенил-1-пентилиден)-гидразин получают из 1-(2-хлорфенил)-1-пептанона. 1-(2-Хлорфенил)-1-пептанон получают и две стадии из 2-хлорбензальдегида: в первой стадии, 0,5 моль 2-хлорбензальдегида, растворенные в 100 мл безводного эфира, добавляют к суспензии н-бутилмагний-бромид в безводном эфире (получен взаимодействием 0,5 моль бутилбромид с 13 г магния). После гидролиза реакционной среды с помощью 300 мл 1 н. соляной кислоты спирт выделяют концентрированием органической фазы, затем перегонкой. Выход 78%, т.кип. 114-118°C (0,1 мм рт.ст.).

Спирт во второй стадии окисляют в 1-(2-хлорфенил)-пентан-1-он с помощью хромовой кислоты: смесь 0,5 моль 1-(2-хлорфенил)-пентан-1-ола и 80 г бихромата натрия в виде раствора в 100 мл ацетона охлаждают до 10°C. К смеси добавляют так, чтобы температура реакции не превышала 20°C, раствор 50 мл концентрированной серной кислоты в 100 мл воды. Смесь затем перемешивают 12 ч при комнатной температуре, затем разбавляют 1000 мл воды и экстрагируют эфиром. Органический раствор промывают вплоть до нейтральной реакции водным раствором бикарбоната натрия, затем водой. После концентрирования эфирной фазы перегоняют 1-(2-хлорфенил)-пентан-1-он. Выход 91%, т.пл. 114-117°C (0,5 мм рт.ст.).

1-(2-Оксиизобутироил)-2-(2-хлор-1-фенил-1-пентилен)-гидразин получают конденсацией 1-(2-хлорфенил)-пентан-1-она с 1-(2-оксиизобутироил)-гидразином согласно примеру 1. Выход 78%, т.пл. (этилацетат) 199°C.

ЯМР-¹H (CDCl₃), ppm: 0,95 (мультиплет, 3H, H₃C-CH₂); 1,46 (синглет, 6H, 2CH₃); 1,65 (мультиплет, 4H, CH₂-CH₂-CH₃); 2,37 (обмен, D₂O, синглет, 1H, OH); 2,65 (триплет, 2H, CH₂-C=N); 7,10-7,30 (мультиплет, 4H, ароматические); 8,20 (синглет, 1H, NH).

Пример 27. 1-(2-Оксипропаноил)-2-(1-о-фторфенил-1-этилен)-гидразин получают из 2-оксипропаноилгидразина и 2'-фторацетофенона согласно приемам примера 3. Выход 52%, т.пл. (этанол) 109°C.

ЯМР-¹H (DMSO-d₆), ppm: 1,3 (дублет, 3H, CH₃); 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 4,2 (мультиплет, 1H, CH-OH); 5,6 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,8 (мультиплет, 4H, ароматические); 10,8 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 28. 1-(2-Оксиизобутироил)-2-(1-м-хлорфенил-1-этилен)-гидразин получают из 2-оксиизобутироилгидразина и м-хлорацетофенона согласно приемам примера 1. Выход 68%, т.пл. 136°C (этанол).

ЯМР-¹H (DMSO-d₆), ppm: 1,4 (синглет, 6H, 2CH₃); 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 5,9 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,4 (мультиплет, 2H, ароматические); 7,75 (мультиплет, 2H, ароматические); 10,5 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 29. 1-(2-Оксипропаноил)-2-(1-м-хлорфенил-1-этилен)-гидразин получают из 2-оксипропаноилгидразина и м-хлорацетофенона согласно приемам примера 3. Выход 61%, т.пл. 114°C (этанол).

ЯМР-¹H (DMSO-d₆), ppm: 1,3 (дублет, 3H, CH₃); 2,5 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 4,2 (мультиплет, 1H, CH-OH); 5,8 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,45 (мультиплет, 2H, ароматические); 7,7 (мультиплет, 2H, ароматические); 11,2 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 30. 1-(2-Оксиизобутироил)-2-(1-о-метилфенил-1-этилен)-гидразин получают из 2-оксиизобутироилгидразина и о-метилацетофенона согласно приемам примера 1. Выход 65%, т.пл. 103°C (этанол).

ЯМР-¹H (DMSO-d₆), ppm: 1,4 (синглет, 6H, 2CH₃); 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 4,61 (синглет, 3H, CH₃-про-матические); 5,8 (обмен, D₂O, 1H, OH); 7,6-8,3 (мультиплет, 4H, ароматические); 11,2 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 21. Получение 1-S-(3-окси-2-аминопропаноил)-2-(2-хлор-1-фенил-1-этилен)-гидразина включают следующие стадии:

К 0,3 моль хлоргидрата сложного этилового эфира L-серина, суспендированных в 100 мл этилацетата, добавляют 0,4 моль триэтиламина. Смесь перемешивают 15 мин при комнатной температуре, затем фильтруют. Осадок хлоргидрата триэтиламина промывают два раза 10 мл этилацетата. Органический раствор выпаривают под вакуумом. Получают сложный этиловый эфир L-серина в виде масла. Это масло растворяют в 50 мл метанола, затем добавляют 0,35 моль гидразингидрата. Смесь перемешивают 12 ч при комнатной температуре, затем концентрируют под вакуумом. Гидразид серина кристаллизуется, его промывают 5 мл абсолютного этанола и два раза 10 мл эфира. Выход 64%.

1-(3-Окси-2-аминопропаноил)-2-(2-хлор-1-фенилэтилен)-гидразин получают конденсацией гидразида L-серина с 2'-хлорацетофеноном согласно примеру 1. Выход 71%, т.пл. (этилацетат) 120-123°C.

ЯМР-¹H (CDCl₃), ppm: 2,35 (синглет, 3H, CH₃); 3,80 (мультиплет, 3H, CHCH₂); 4,20 (обмен, D₂O, синглет,

4H, NH+NH₂+OH), 7,25 (синглет, 4H, ароматические).

Пример 32. Хлоргидрат 1-аминоацетил-2-(1-п-метилфенил-1-этилиден)-гидразина получают из хлоргидрата аминокетилгидразина и параметилацетофенона согласно приемам примера 7. Выход 58%, т.пл. 260°C (этанол).

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 2,5 (синглет, 3H, CH₃-ароматические); 3,8 (синглет, 2H, 2H₂); 7,1 (мультиплет, 2H, ароматические); 7,7 (мультиплет, 2H, ароматические); 8,8 (обмен, D₂O, 3H, NH₃⁺); 10,8 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 33. 1-Саликоилокси-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразин получают из саликоилгидразина и 2'-хлорацетофенона согласно приемам примера 1. Выход 71%, т.пл. 216°C (этанол).

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 7,1 (мультиплет, 5H, ароматические); 7,8 (мультиплет, 4H, ароматические); 8,4 (обмен, D₂O, 1H, OH); 10,8 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 34. 1-(2-Оксиизобутироил)-2-(1-м-метилфенил-1-этилиден)-гидразин получают из 2-оксиизобутироилгидразина и м-метилацетофенона согласно приемам примера 1. Выход 59%, т.пл. 126°C (этанол).

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 1,4 (синглет, 6H, 2CH₃); 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 3,6 (синглет, 3H, CH₃); 5,5 (обмен, D₂O, 1H, OH); 6,9-7,8 (мультиплет, 4H, ароматические); 10,8 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 35. 1-(Пиперидиноглиоксил)-2-(о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразин получают из пиперидиноглиоксилгидразина и о-хлорацетофенона согласно примеру 1. Выход 73%, т.пл. 141°C (этанол).

ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 1,65 (мультиплет, 6H, 3CH₂); 2,25 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 3,4 (мультиплет, 4H, 2CH₂); 7,5 (мультиплет, 5H, ароматические); 10,9 (обмен, D₂O, 1H, NH).

Пример 36. Получение 1-S-(N-бензоилсерил)-2-(2-хлор-1-фенил-1-этилиден)-гидразина.

Сложный этиловый эфир N-бензоилсерина получают из хлоргидрата сложного этилового эфира L-серина: хлоргидрат (0,4 моль в виде суспензии в

100 мл этилацетата) добавляют к 1 моль триэтиламина. Смесь охлаждают до 0°C, затем добавляют 0,4 моль бензоилхлорида, растворенных в 100 мл этилацетата. По окончании добавления смесь выдерживают в течение 15 мин при 40°C. Смесь фильтруют, осадок промывают два раза 50 мл этилацетата.

5 Фильтрат, выпаренный под вакуумом, дает сложный этиловый эфир N-бензоилсерина в виде масла, которое растворяют в 60 мл метанола, и добавляют 0,45 моль гидразингидрата. После перемешивания в течение 12 ч при комнатной температуре смесь концентрируют под вакуумом. Гидразид, который выкристаллизовывается, промывают 10 мл метанола, затем два раза 10 мл диэтилового эфира. Выход 84%.

Гидразид N-бензоилсерина конденсируют с 1-(2-хлорфенил)-этанолом как указано в примере 1. Выход 88%, т.пл. (этанол) 183-187°C.

25 ЯМР-¹H (DMCO-d₆) δ, ppm: 2,37 (синглет, 3H, CH₃); 3,92 (мультиплет, 3H, CH-CH₂-OH); 5,25 (обмен, D₂O, мультиплет, 2H, OH+HCO); 7,25-8,15 (мультиплет, 9H, ароматические); 8,75 (обмен, D₂O, синглет, 1H, N-NH).

30 Пример 37. 1-Карбэтоксид-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразин получают исходя из этилкарбазита и 2-хлорацетофенона согласно примеру 9. Выход 71%, т.пл. 131°C (этанол).

35 ЯМР-¹H (DMCO-d₆) δ, ppm: 1,3 (триплет, 3H, CH₃ этил); 2,2 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 4,4 (квинтет, 2H, CH₂); 7,5 (мультиплет, 4H, ArO); 10,5 (обмен, D₂O, 1H, NH).

40 Пример 38. Получают карбэтоксид-2-(1-п-хлорфенил-1-этилиден)-гидразин согласно примеру 9, но исходя из этилкарбазата и 4-хлорацетофенона. Выход 75%, т.пл. 143°C (этанол).

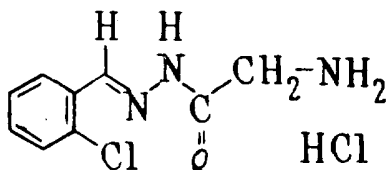
45 ЯМР-¹H (DMCO-d₆), ppm: 1,3 (триплет, 3H, CH₃ этил); 2,2 (синглет, 3H, CH₃-C=N); 4,4 (квинтет, 2H, CH₂); 7,4 (мультиплет, 2H, ArO); 7,8 (мультиплет, 2H, ArO); 10,6 (обмен, D₂O, 1H, NH).

55 Пример 39. Получают 1-карбэтоксид-2-(1-метабромфенил-1-этилиден)-гидразин согласно примеру 9, но исходя из этилкарбазата и 3-бромацетофенона. Выход 65%, т.пл. 108°C (этанол).

ЯМР- ^1H (DMSO-d_6) δ , ppm: 1,3 (триплет, 3H, CH_3 этил); 2,25 (синглет, 3H, CH_3 -C=N); 4,4 (квинтет, 2H, CH_2); 7,6 (мультиплет, 4H, ArO); 10,6 (обмен, D_2O , 1H, NH).

Пример 40. Получение N-1-ацетилсерил-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразина.

40.1. Смесь 15,5 г (0,1 моль) хлоргидрата метилового эфира DL-серина, 100 мл этилацетата и 37 мл триэтиламина (0,25 моль) перемешивают в течение 15 мин при температуре окружающей среды, затем охлаждают до 0°C . В этом случае добавляют по каплям, 7,1 мл (0,1 моль) ацетилхлорида в растворе в 50 мл этилацетата. Затем смесь доводят до 45°C в течение 30 мин. После охлаждения фильтруют, осадок промывают 2 раза в 10 мл этилацетата, затем выделяют. Экстракты концентрируют в вакууме. Полученный сироп растворяют в 50 мл метанола, затем добавляют 10 мл (0,2 моль) гидрата гидразина. Смесь перемешивают в течение 24 ч при температуре окружающей среды, затем концентрируют в вакууме. Выделяют гидразид из N-ацетил-



ЛД $_{50}$ интраперитонеально 71 мг/кг
ЛД $_{50}$ перорально 114 мг/кг

Антигипертензивная активность этих двух соединений соответственно проявляется в дозах: 6,25 мг/кг перорально [или $1/18^e$ от ЛД $_{50}$] и 1,56 мг/кг перорально [$1/88^e$ от ЛД $_{50}$].

Напротив, антигипертензивная активность у крысы НР соединения изобретения, указанного выше, составляет 2 мг/кг перорально, или $1/485^e$ от ЛД $_{50}$.

Фармакология

А. У мыши.

Молекула 1-(2-оксиизобутироил)-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразина: снижает спонтанную подвижность мыши (ЭД $_{50}$ = 10 мг/кг интраперитонеально); антагонизирует амфетаминовую гиперподвижность при 12,5 мг/кг интраперитонеально; снижает активность исследования (ЭД $_{50}$ = 27 мг/кг интрапери-

серина в форме гигроскопических кристаллов, которые промывают абсолютным холодным этанолом. Выход 58%, т.пл. $165-172^\circ\text{C}$.

40.2. Полученный таким образом гидразид конденсируют с о-хлорацетофеноном, как указывается в примере 1. N-1-ацетилсерил-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразин рекристаллизуют в метаноле. Выход 56%, т.пл. $176-185^\circ\text{C}$.

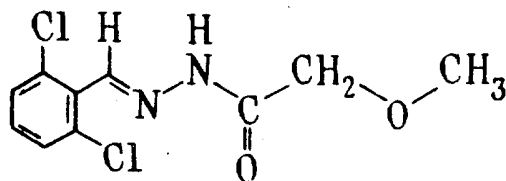
ЯМР- ^1H (CDCl_3) δ , ppm: 2,12 (синглет, 3H, CH_3 -C=O); 2,38 (синглет, 3H, CH_3 -C=N); 3,9 (мультиплет, 3H, CH_2CH); 6,6 (широкий синглет, обмен, D_2O , 2H, OH и NH); 7,43 (синглет, 4H, ArO).

Токсикофармакологическое изучение продуктов изобретения показало следующие результаты. Для 1-(2-оксиизобутироил)-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразина (МР 440):

ЛД $_{50}$ (мышь): интраперитонеально 172 мг/кг (0,67 моль); перорально 347 мг/кг (1,36 ммоль);

ЛД $_{50}$ (крыса): перорально 970 мг/кг (3,8 ммоль).

В качестве сравнения указывается токсичность двух аналогичных дихлорированных соединений:



ЛД $_{50}$ интраперитонеально 105 мг/кг
ЛД $_{50}$ перорально 138 мг/кг

40 тонеально); имеет следствием моторную некоординацию и гипотермию только при сильной дозе (50 мг/кг) интраперитонеально); обладает анальгетической активностью; слабой в тесте с Р.В.О, более четкой с "нагретой пластиной" (ЭД $_{50}$ = 6 мг/кг интраперитонеально); укрепляет сон за счет барбитуратов, начиная с дозы 12,5 мг/кг интраперитонеально.

Продукт неактивен в тестах с йохимбином и апоморфином и в малой степени четкости модифицирует тест с оксетренином в сильной дозе.

Б. У крысы.

1-(2-Оксиизобутироил)-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразин является противовоспалительным в тесте с кар-

рагенином ($ЭД_{50}=38$ мг/кг интраперитонеально).

В сердечно-сосудистом плане, молекула повышает значительно ритм сердца нормальной крысы без модификации артериального давления при дозе 50 мг/кг интраперитонеально и значительно снижает артериальное давление самопроизвольно гипертонической крысы (S.H.R) при единственном введении, начиная с очень низких доз до седативных и токсических доз ($ЭД_{50}=1:9$ мг/кг интраперитонеально).

Опыты по введению перорально подтверждают антигипертоническое действие продукта: при единственном введении ($ЭД_{50}=2$ мг/кг) при повторном введении через 5 дней в дозе 1,5 мг/кг.

Частота сокращений сердца у животного не изменяется значительно в указанных экспериментальных условиях.

Фармакологический профиль 1-(2-оксиизобутироил)-2-(1-о-хлорфенил-1-этилиден)-гидразина представляет собой таковой антигипертонического вещества, которое обладает также седативными, противовоспалительными и анальгетическими свойствами, но при дозах выше токовых, требующихся для антигипертонической активности.

Антигипертоническая активность (SHR) других соединений изобретения также была определена и сравнена с таковой известных соединений ($R_1=H$) или алкилированных соединений (R_1 -алкил), которые отличаются от предлагаемых соединений своими структурными характеристиками (X и R_2).

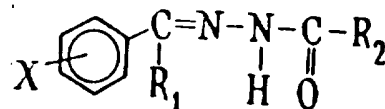
В табл. 2 соединения идентифицированы номером примера их получения и затем за каждым следует соединение или соединения, используемые в качестве сравнения, которые имеют тот же самый номер, помеченный индексом а, б.

Полученные результаты показывают, что соединения формулы (I) обладают антигипертонической активностью.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет получать соединения общей формулы (I), которые проявляют анти-

гипертонические свойства, скомбинированные с седативными, анальгетическими и противовоспалительными свойствами, и при этом обладают низкой токсичностью.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я
Способ получения производных гидразина общей формулы



где X - о-Cl или м-Br;

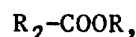
R_1 - C_1 - C_4 -алкил;

R_2 - группа - $CR_3R_4R_5$;

R_3 - группа OR_6 , SR_6 или NH_2 ;

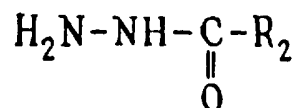
R_6 - водород или C_1 - C_4 -алкил;

R_4 и R_5 - одинаковые, водород или C_1 - C_4 -алкилгруппа или R_4 - водород и R_5 - C_1 - C_4 -алкил, который может быть замещен оксигруппой или R_3 , R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют амидогруппу, или фармацевтически совместимых солей, отличающийся тем, что гидразингидрат подвергают взаимодействию со сложным эфиром общей формулы

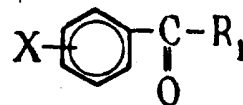


где R - низший алкил;

R_2 имеет указанные значения с последующим взаимодействием полученного ацилгидразина общей формулы

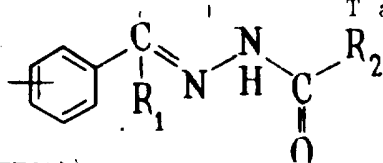


где R_2 имеет указанные значения, с арилалкилкетонem общей формулы



где X и R_1 имеют указанные значения, с последующим выделением целевого продукта или переводом его в фармацевтически совместимую соль.

Т а б л и ц а 1



При- мер	X	R ₁	R ₂	Выход, %	T _{пл} , °C (раст- воритель пе- рекристалли- зации)
1	2	3	4	5	6
2	o-Cl	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	73	121 (этанол)
3	o-Cl	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	62	101 (этанол)
4	o-Cl	-CH ₃	-CH ₂ OH	80	148 (этанол)
5	o-Cl	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	65	156 (этанол)
6	o-Cl	-CH ₃	-CH ₂ -O-CH ₃	66	89 (этанол)
7	o-Cl	-CH ₃	-CH ₂ -NH ₂	95	110 (этанол)
8	o-Cl	-CH ₃	-CH ₂ -S-CH ₃	72	150 (этанол)
9	o-Cl	-CH ₃	-CH-NH ₂	82	175 (этанол)
10	o-Cl	-CH ₃		65	119 (этанол - вода)
11	o-Cl	-CH ₃		62	154 (этанол)
12	o-Cl	-CH ₃	-H	79	138 (этанол)
13	o-F	-CH ₃	-CH ₂ -NH ₂	72	260 хлоргидрат (метанол)
14	m-CH ₃	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	68	128 (этилацетат)
15	o-Cl	-CH ₃	-CH ₂ N	79	153 (этилацетат)
16	o-Cl	-C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	58	141 (этанол)
17	o-F	-CH ₃	-CH ₂ OH	82	131 (этанол)
18	m-Cl	-CH ₂ -CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	68	112 (этанол)
19	o-Cl	-CH ₃	-CH ₂ -HCOCH ₃	83	188-190 (этанол)
20	o-F	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	71	142 (этанол)

1	2	3	4	5	6
21	n-F	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	58	134 (этанол)
22	o-Br	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	69	139 (этанол)
23	o-Br	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	62	115 (этанол)
24	o-Br	-CH ₃	-CH ₂ OH	70	160 (этанол)
25	n-CF ₃	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	69	160 (этилацетат)
26	o-Cl	-C ₄ H ₉	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	78	199 (этилацетат)
27	o-F	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	52	109 (этанол)
28	m-Cl	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	68	136 (этанол)
29	m-Cl	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	61	114 (этанол)
30	o-CH ₃	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	65	103 (этанол)
31	o-Cl	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	71	120-123 (этил-ацетат)
32	p-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -NH ₂ HCl	58	260 (этанол)
33	o-Cl	-CH ₃		71	216 (этанол)
34	m-CH ₃	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	59	126 (этанол)
35	o-Cl	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \\ \\ \text{O} \end{array}$	73	141 (этанол)
36	o-Cl	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\text{H}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \end{array}$	88	123-187 (этанол)
37	o-Cl	-CH ₃	-OEt	71	131 (этанол)

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6
38	o-Cl	-CH ₃	-OEt	75	143 (этанол)
39	m-Br	-CH ₃	-OEt	65	108 (этанол)
40	o-Cl	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\text{NH}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	58	180-185 (метанол)

Т а б л и ц а 2

Соединение	X	R ₁	R ₂	Антигипертензивная активность SHR минимальная активная доза, мг/кг	ЛД ₅₀ *, мг/кг
1	2	3	4	5	6
1	o-Cl	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	2 Р.О.	482 I.P.
2a	o-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Неактивно	490 I.P.
1б	n-Cl	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	"-	150 I.P.
1в	n-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	"-	660 I.P.
1г	o-Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	"-	433 I.P.
1д	o-Cl	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	"-	227 I.P.
3	o-Cl	CH ₃	-CHONCH ₃	12,5 I.P.	240 I.P.
3a	o-Cl	H	-CHONCH ₃	Неактивно	300
4	o-Cl	CH ₃	-CH ₂ OH	3,13	583 I.P.
6	o-Cl	CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	6,25 I.P.	200 I.P.
6a	o-Cl	H	-CH ₂ OCH ₃	Неактивно	477 I.P.
7	o-Cl	CH ₃	-CH ₂ -NH ₂ -HCl	2 Р.О.	143 I.P.
7a	o-Cl	H	-CH ₂ -NH ₂ -HCl	Неактивно	360 I.P.
8	o-Cl	CH ₃	-CH ₂ -S-CH ₃	12,5 I.P.	400 I.P.
9	o-Cl	CH ₃	-CO-NH ₂	12,5 I.P.	400 I.P.
9a	o-Cl	H	-CO-NH ₂	Неактивно	400 I.P.

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6
16	o-Cl	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	6,25 I.P.	179 I.P.
26	o-Cl	C ₄ H ₉	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{HO} \end{array}$	6,25 I.P.	100 I.P.
31	o-Cl	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ -\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{NH}_2 \end{array}$	1,56 P.O.	150 I.P.
39	m-Br	CH ₃	OEt	3,12 P.O.	228 I.P.
40	o-Cl	ClCH ₃	OEt	12,5 P.O.	500 P.O.

* I.P. - интраперитонеально;
O.P. - перорально

Редактор Н.Рогоulich Составитель В.Мякушева
Техред М.Моргентал Корректор А.Обручар

Заказ 2848 Тираж 241 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